Aus der Abteilung für Kinderchirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. A. Flach
der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität Tübingen

---

DIE ÜBERPRÜFUNG DES FRUCTOSETESTS VON L. W. MARTIN IN DER BEURTEILUNG DER FUNKTIONSFÄHIGKEIT EINES PORTO-SYSTEMISCHEN SHUNTS BEI PORTALER HYPERTENSION IM KINDESALTER

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt
von
Monika Greiner
aus
Laichingen

1980

Aus der Abteilung für Kinderchirurgie
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. A. Flach
der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität Tübingen

---

DIE ÜBERPRÜFUNG DES FRUCTOSETESTS VON L. W. MARTIN IN DER BEURTEILUNG DER FUNKTIONSFÄHIGKEIT EINES PORTO-SYSTEMISCHEN SHUNTS BEI PORTALER HYPERTENSION IM KINDESALTER

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt
von
Monika Greiner
aus
Laichingen

1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. G. Rassner

Berichterstatter: Professor Dr. P. Schweizer

(Professor Dr. A. Flach)

Meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
EINLEITUNG		1
A)	ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE DES PFORTADERGEFÄSSYSTEMS	1
B)	DEFINITION DER PORTALEN HYPERTENSION	5
C)	FORMEN UND PATHOGENESE DES PFORTADERHOCHDRUCKS	6
	I) Bezogen auf den Druck	6
	1. Präsinusoidaler Pfortaderhochdruck	
	2. Postsinusoidaler Pfortaderhochdruck	
	II) Bezogen auf die Lokalisation des Strömungshindernisses	6
	1. Prähepatische Blockformen	
	2. Intrahepatische Blockformen	
	a) präsinusoidal	
	b) postsinusoidal	
	3. Posthepatische Blockformen	
	4. Kombinationsformen	
D)	KLINIK DER PROTALEN HYPERTENSION	9
E)	DIAGNOSE	10
F)	BEHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN	11
G)	KOMPLIKATIONEN DER SHUNTCHIRURGIE	15
	I) Enzephalopathie	15
	II) Verminderte Leberdurchblutung	20
	III) Der portosystemische Shunt als Behandlungsmöglichkeit bei Glykogenspeicherkrankheiten und bei der Hyperlipidämie Typ IIa	20
	IV) Entwicklung von Ulcera und Störungen im Eisenstoffwechsel	20
	V) Ödeme und Phlebitiden der Beine	21

Seite

H) ÜBERPRÜFUNG DER FUNKTIONSFÄHIGKEIT EINER PORTOCAVALEN ANASTOMOSE 22

1) Direkte röntgenologische Darstellung des Shunts

2) Bestimmung der portalvenösen Durchblutung

a) Radiologische Methoden

b) Nuklearmedizinische Methoden

3) Durchgängigkeitsbestimmungen mit Gallensäuren, Glucose und Galactose als Testsubstanzen

4) Kontrolle eines Shunts über die Druckverhältnisse und die Druckänderungen im Pfortadersystem

I) Forderungen, die an ein ideales Testverfahren gestellt werden 25

ZIELSETZUNG 26

MATERIAL UND METHODEN 27

I) Das Krankengut 27

II) Der Fructosetest 37

1. Zur Biochemie der Fructose und des Lipidstoffwechsels 37

2. Bestimmungsmethoden 50

ERGEBNISSE 57

DISKUSSION 77

ZUSAMMENFASSUNG 89

LITERATURVERZEICHNIS 102

EINLEITUNG

A) ANATOMIE UND PHYSIOLOGIE DES PFORTADERGEFÄSS-SYSTEMS

Die Pfortader wird aus drei Hauptästen, der Vena mesenterica superior, der Vena mesenterica inferior und der Vena lienalis gebildet, die sich hinter dem Pankreas zum Hauptstamm vereinigen. Dieser teilt sich nach 5 - 6 cm an der Leberpforte in zwei Äste auf.
Die Vena mesenterica nimmt das Blut aus dem Dünndarm, dem rechtsseitigen Colon, der rechten Hälfte der großen Magenkurvatur und dem Pankreaskopf auf. Die Vena lienalis führt das Blut aus der Milz, der linken Hälfte der großen Magenkurvatur und über die Vena mesenterica inferior Blut aus dem Colon descendens und dem Rectosigmoid. Außerdem münden die Vena gastrica dextra et sinistra (V. coronaria ventriculi) über die Vena praepylorica direkt in die Pfortader. Diese anastomosieren über den Hiatus oesophageus mit den Speiseröhrenvenen. Weitere wichtige Verbindungen bestehen zwischen der Pfortader und dem Plexus rectalis bzw. zwischen der Pfortader und dem Bauchdeckenvenen über die Vv. parumbilicales. Die genannten Verbindungen sind von großer Bedeutung, wenn die Durchströmung der Leber gestört ist und es zu Stauungserscheinungen im Zuflußgebiet der Pfortader kommt. Das Blut fließt dann über diese Anastomosen ab, die mit der Zeit ausgeweitet werden und als Ösophagusvarizen, als Hämorrhoiden bzw. als Caput medusae in Erscheinung treten können. Der folgenschwerste Kollateralkreislauf ist der gastro-ösophageale.
Die Muskulatur des Ösophagus bildet ein apolares Schraubensystem, d.h. die außen verlaufenden Längsfasern ziehen nach innen als Schrägfasern weiter und enden als Ringfasern. Die Schrägfasern ordnen sich dabei in verschiedenen gekippten Leitebenen an, die auf- und absteigenden Fasern kreuzen in und gegen den Uhrzeigersinn. Am cervicalen und

am cardialen Ende des Ösophagus liegt ein besonderer Verschlußmechanismus vor. Alle außen längs gerichteten Muskelfasern ordnen sich innen zu Ringfasern um. Der Sphinktereffekt wird hier nicht durch Anschwellung von Muskulatur, sondern durch eine Umstellung der Kontraktionselemente erreicht. Im cardialen Ringsegment verlaufen vorwiegend längsgerichtete submuköse und subepitheliale Venen, die durch den hydrostatischen Druck des aus dem Bauch gehobenen Blutes gefüllt werden. Diese Venen haben kaum Querverbindungen, durch die das Blut seitlich ausweichen könnte und tragen somit zum unteren Abschluß der Speiseröhre bei. Bei portaler Hypertension können sich diese Venen stark erweitern und geschlängelt verlaufen. Bei Kontaktion der Muskelfasern beim Schluckakt kommt es in den zwischen den Fasern verlaufenden Gefäßen zu einem Überdruck, damit zur Ruptur und Blutung.

Aufgrund der besonderen anatomischen Verhältnisse kommt es nur hier und an keiner anderen Stelle des Verdauungstraktes zu Blutungen bei Pfortaderhochdruck (WALDEYER 1974; STELZNER 1967).

Die Leber wird von 1,5 - 2,1 Blut/min durchflossen, das entspricht 25 - 30 % des Herzminutenvolumens. 3/4 davon stammen aus der Pfortader, 1/4 aus der Arteria hepatica (SIEGENTHALER 1973). Der Funktionszustand der Leber ist jedoch nur wenig von der Gesamtdurchblutung des Organs abhängig, die sich auch bei Lebererkrankungen oft nur geringfügig ändert (NEUMAYR 1977). Die Erklärung hierfür ist in der großen Extraktionsreserve der Leberzelle für Sauerstoff und in der weitgehend autonomen Regulation des Leberblutflusses zu suchen. Die Leber kann mit wesentlich kleineren als den normalen Durchflußmengen ihre Aufgaben noch erfüllen, da sie über große funktionelle Reserven verfügt (PREISIG 1975). Erst bei andauernder, ausgeprägter Verminderung der Leberdurchblutung kommt es zur Atrophie und zur Einschränkung metabolischer Leistungen (NEUMAYR 1964). Die arterioportale Sauerstoffdifferenz beträgt im Mittel 1,9 Vol% und nimmt während der Ver-

dauung durch den erhöhten intestinalen Sauerstoffverbrauch zu. Über die Pfortader werden etwa 50 % des Sauerstoffverbrauchs der Leber gedeckt (SIEGENTHALER 1973). Das Leberparenchym besitzt eine Sauerstoffextraktionsfähigkeit von fast 100 %. Somit ist die O_2-Aufnahme vom Angebot weitgehend unabhängig, da eine den normalen Verbrauch um das 3-fache übersteigende Reserve zur Verfügung steht (BAUEREISEN 1975). Im Falle der zirrhotischen Leber wird infolge Rarifizierung der intrahepatischen Strombahn und Ausbildung portosystemischer Shunts die Extraktionsfähigkeit der Leberparenchymzellen voll ausgeschöpft, so daß bei Verminderung des Angebots die Deckung des Sauerstoffbedarfs nur durch Erhöhung des Leberblutflusses erreicht werden kann (GRABNER 1958). Deshalb findet man beim Zirrhotiker eine Steigerung der arteriellen Leberdurchblutung auf 45 - 70 % (NEUMAYR 1977).

Die Autoregulation der Leberdurchblutung, die ausschließlich im Bereich der arteriellen Strombahn über spezifische Rezeptoren (der Autor gibt keinen Hinweis darauf, ob die Rezeptoren druck- oder volumengesteuert sind) in der Wand der Arteriolen und präkapillaren Gefäßabschnitte erfolgt, ermöglicht es, erhebliche Schwankungen des Blutzuflusses, besonders auch portale hämodynamische Schwankungen, auszugleichen (NEUMAYR 1977). Besondere Bedeutung erlangt dieser Mechanismus außer bei der Zirrhose auch nach einer Shuntoperation. Die Gesamtdurchblutung der Leber kann fast unverändert bleiben, weil der arterielle Anteil bis auf 70 % ansteigen kann. Wenn die arterielle Durchblutung präoperativ schon stark erhöht ist, kommt es nach der Anlage eines portosystemischen Shunts zu einem deutlichen Abfall der Gesamtdurchblutung der Leber auf 500 - 800 ml/min mit einer Minderung der Leberfunktion. Die präoperative Klärung der Durchblutungsverhältnisse der Leber besitzt deshalb wichtige prognostische Bedeutung für den Erfolg einer Shuntoperation (NEUMAYR 1977).
Dem unter niedrigen Druck stehenden Pfortaderblut wird durch intrahepatische Sphinkter- und Drosseleinrichtungen und

durch Venenklappen das Einströmen in die Leber gegen einen normalen arteriellen Druck ermöglicht. Außerdem existieren praesinusoidale Verbindungen zwischen Pfortader und Leberarterien sowie intrahepatische Verbindungen von der Pfortader zu den Lebervenen, durch die das Pfortaderblut direkt, unter Umgehung der Sinusiode, in das Lebervenensystem gelangt. Auch die Pfortader selbst kann die Blutströmung beeinflussen, indem sie auf einen intravasalen Druckanstieg mit rhytmischen Kontaktionswellen von 20 - 30 sec Dauer reagiert, was durch eine stark ausgebildete Längs- und Ringmuskulatur ermöglicht wird, die der Pfortader arteriellen Charakter verleiht. Auch die Darmperistaltik fördert über eine Druckerhöhung den venösen Abfluß über die Pfortader (EWERBECK 1965, 1949).

In begrenztem Maße ist eine Beeinflussung der Pfortaderdurchströmung durch die Milz möglich, indem sie einerseits über intralineale Sperren den arteriellen Zufluß drosseln und so die Pfortader entlasten oder durch rhytmische Kontaktionen den Zufluß zur Pfortader vermehren kann (JONES 1957).

Die wichtigste Aufgabe der Pfortader besteht darin, das mit Hormonen (Pankreas), Nährstoffen und Stoffwechselzwischenprodukten (Darm) und Abbaustoffen (Milz) beladene Blut zur Leber zu führen, wo die weitere Verarbeitung, Speicherung oder Ausscheidung dieser Substanzen erfolgt.

B) DEFINITION DER PORTALEN HYPERTENSION

Bei der portalen Hypertension kommt es zu einer Steigerung des Drucks im Pfortadersystem, der normalerweise etwa 6 - 12 an H_2O (SIEGENTHALER 1973) beträgt und von den Drucken im Arteriensystem und in der unteren Hohlvene sowie von dem der Portader vorgeschalteten und dem ihr nachgeschalteten Strömungswiderstand abhängt.
Der Druckausgleich zwischen dem Pfortadergefäßsystem und dem arteriellen Stromgebiet erfolgt auf dem Niveau der Lebersinusoide.

C) FORMEN UND PATHOGENESE DES PFORTADERHOCHDRUCKS

I) Bezogen auf den intrasplenischen Druck und den geblockten Lebervenendruck, unterscheidet man:

1. Praesinusoidaler Pfortaderhochdruck:
   Bei normalem Lebervenenverschlußdruck liegt ein erhöhter intrasplenischer Druck vor. Das Strömungshindernis kann prae- oder intrahepatisch lokalisiert sein.

2. Postsinusoidaler Pfortaderhochdruck:
   Der intrasplenische Druck (Werte bis zu 50 cm H_2O) und der Lebervenenverschlußdruck (Werte von 12 - 30 cm H_2O) sind deutlich erhöht. Das Strömungshindernis liegt entweder intra- oder posthepatisch.

II) Bezogen auf die Lokalisation des Strömungshindernisses unterscheidet man:

1. Praehepatisch (extrahepatisch-praesinusoidal)
2. Intrahepatisch
   a) praesinusoidal
   b) postsinusoidal
3. Posthepatisch (extrahepatisch-postsinusoidal)
4. Kombinationsformen

ad 1.
Der praehepatische Block ist durch eine Obstruktion der Pfortader bedingt. Ätiologisch kommen hierfür in Frage: kongenitale Pfortaderfehlbildungen, eine überschießende Obliteration der Nabelvene, die auf den Ductus arantii und die Pfortader übergreift, Pfortaderthrombosen aufgrund einer Infektion (Omphalitis) oder Thrombophlebitiden bei Appendizitis, Peritonitis, Sepsis und nach Austauschtransfusionen

und Infusionen über die Nabelvene. Die Rekanalisierungs- und Umgehungsversuche des Organismus führen dann zur "kavernösen Transformation". Dabei ist die Pfortader entweder gar nicht mehr auszumachen oder nur noch als dünnlumiges Gebilde vorhanden, während zahlreiche hepatopetale Kollateralen das Ligamentum hepatoduodenale durchsetzen und kavernomatös verdicken können. Diese Veränderung kann auf den lebernahen Abschnitt der Pfortader beschränkt sein, hierbei den ganzen Stamm des Gefäßes betreffen, unter Umständen den Zusammenfluß von Vena mesenterica und Vena lienalis einbeziehen, gelegentlich sich in die Leberpforte hinein erstrecken oder aber nur die intrahepatischen Pfortaderäste betreffen (LIEBOWITZ 1959; PREVOT 1970; HECKER 1976). Ein Verschluß der Pfortader kann außerdem durch Kompression von außen (z.B. Tumoren) verursacht sein. Bei der praehepatischen Form des Pfortaderhochdruckes, die etwa 2/3 aller Fälle im Kindesalter ausmacht (PREVOT 1970; MYERS 1973; LAMBERT 1974; HECKER 1976), steht die Splenomegalie im Vordergrund; die Leber ist nicht oder nur unwesentlich vergrößert.

ad 2. a)

Der intrahepatische, präsinusoidale Block resultiert aus einer Verminderung des Gefäßquerschnittes der Gesamtheit der kleinen und kleinsten Pfortaderäste, also aus Veränderungen im Portalfeld. Als Ursachen kommen hier z.B. Schistosomiasis, kongenitale Leberfibrose, Osteomyelosklerose , Lymphogranulomatose Hodgkin, der Morbus Boeck oder auch die primäre portale Hypertension in Frage (SIEGENTHALER 1973). Hier geht die Splenomegalie meist mit einem ausgeprägten Hyperspleniesyndrom einher.
Bei Patienten mit prähepatischem oder intrahepatischem präsinusoidalem Pfortaderhochdruck ist die Leberfunktion kaum oder überhaupt nicht beeinträchtigt, so daß hier die Prognose für eine Shuntoperation im allgemeinen gut ist (ZUIDEMA 1967).

ad 2. b)

Der intrahepatische, postsinusoidale Block ist durch eine Behinderung des venösen Abflusses der Leber, in erster Linie durch Querschnittsverminderung, weniger durch Kompression schwachwandiger Venen durch knotige Regenerate bedingt. Pathologisch-anatomisch liegt eine gestörte lobuläre Struktur der Leber vor. Meist handelt es sich um eine Leberzirrhose (z.B. posthepatitisch, alkoholtoxisch), die mit 80 % aller Fälle wohl die häufigste Form von Pfortaderhochdruck ausmacht (MÜTING 1976), seltener um die partielle noduläre Transformation der Leber (SHERLOCK 1966). Bei Kindern ist als Ursache noch die Cytomegalie zu erwähnen.

ad 3.

Der posthepatische Block tritt bei Verschluß der größeren Lebervenenäste (Budd-Chiari-Syndrom), evtl. bei zytostatischer Therapie über eine Fibrose der Lebervenen (MEISTER 1980), bei konstriktiver Perikarditis, angeborener Tricuspidalinsuffizienz, angeborener Lebervenenstenose, Endophlebitis obliterans hepaticae oder bei Rechtsherzinsuffizienz auf (WENZ 1971), wobei das Budd-Chiari-Syndrom durch einen plötzlich auftretenden, eiweißreichen Aszites, eine mäßig vergrößerte Milz und eine große, oft sehr schmerzhafte Leber gekennzeichnet ist.

ad 4.

Zu den Kombinationsformen gehört z.B. ein intrahepatisch-prähepatischer Block bei einer Leberzirrhose mit gleichzeitiger Pfortaderthrombose,ein posthepatisch-intrahepatischer Block beim Budd-Chiari-Syndrom mit Leberzirrhose oder das suprahepatische Verschlußsyndrom der Vena cava inferior (MÜTING 1976). Beim intrahepatischen postsinusoidalen und beim posthepatischen Pfortaderhochdruck ist die Leberfunktion immer beeinträchtigt (SIEGENTHALER 1973).

D) KLINIK DER PORTALEN HYPERTENSION

Die Abflußbehinderung des Pfortaderblutstromes führt zur Stauung und zur Ausbildung eines portokavalen Umgehungskreislaufs, durch den bis zu 90 % des Pfortaderblutes die Leber umgehen kann (SIEGENTHALER 1973). Die wesentlichen Kollateralkreisläufe manifestieren sich als Varizen an Ösophagus und Magen, als erweiterte Venen an den ventralen Zwerchfellabschnitten, als erweiterte subcutane Bauchwandvenen (Caput medusae) und als erweiterte anorektale Gefäßbezirke. Die Ösophagusvarizen, die man in 65 % - 75 % aller Fälle findet (SCHNEIDER 1976), können zur schwersten Komplikation der portalen Hypertension, zur lebensbedrohlichen Blutung aus den gestauten Varizen führen. Die Blutung kann durch plötzliche Druckerhöhung (Valsalva), durch mechanische Verletzung durch Speiseteile oder durch peptische Schleimhautandauung bei Magensäurereflux ausgelöst werden und tritt durch Haematemesis, Melaena und Schocksymptomatik in Erscheinung.
Ein weiteres wichtiges Symptom ist die Splenomegalie; man findet sie bei 80 % - 100 % der Patienten mit Pfortaderhochdruck (SCHNEIDER 1976). Die Stauung führt zu Veränderungen der Milzstruktur; es entwickelt sich das Bild des Hypersplenismus mit Verminderung aller zellulären Bestandteile des peripheren Blutes bei hyperplastischem Knochenmark. Die Milz ist dabei um so größer, je näher sie dem Block liegt (SIEGENTHALER 1973).
Der hepatogene Aszites tritt nur ausnahmsweise bei prähepatischer Blockierung auf, ist aber im Falle einer Leberzirrhose Ausdruck eines fortgeschrittenen Funktionsausfalls und mit pathologischen Werten der Leberchemie verbunden. Außerdem können stauungsbedingte gastrointestinale Störungen auftreten.

Bei der intrahepatischen Form ist noch auf eine spontane porto-systemische Enzephalopathie und auf die Entwicklung eines Coma hepaticum zu achten.

E) DIAGNOSE

In der Diagnostik der portalen Hypertension werden folgende Untersuchungsmethoden eingesetzt:
Röntgendarstellung des Ösophagus, Ösophagoskopie, perkutane Splenoportographie, operative Portographie mit getrennter Darstellung des Milz- und Mesenterialabschnitts, paraumbilicale Portographie, Druckmessung im Pfortadersystem, Messung der Leberdurchblutung, Laparaskopie mit Leberbiopsie, Leberfunktionsproben und Lebervenendruckmessung (PEIPER 1971; HECKER 1976).

F) BEHANDLUNGSMÖGLICHKEITEN

Die schwerwiegendste Komplikation des Pfortaderhochdrucks, die Ösophagusvarizenblutung, kann symptomatisch mit Bluttransfusionen, Gaben von Hämostyptica, Kompression mit der Doppelballonsonde nach Sengstaken-Blakemore, Vasopressin-Injektionen und Sedierung behandelt werden, wobei es zur Zeit noch keine Möglichkeit gibt, den Pfortaderhochdruck auf konservativem Wege sicher zu verringern (MÜTING et al. 1976; SOFORT-KONGRESS-DIENST-BAYER 1976).

Bei der chirurgischen Behandlung der portalen Hypertension sind zunächst die Palliativeingriffe zu erwähnen, die die Ausschaltung der Ösophagusvarizen zum Ziel haben. In Frage kommen hier: Varizenverschorfung, transthorakale Varizenumstechung, subdiaphragmale Venensperre, Magen- und Ösophagusdevaskularisierung, quere Magendurchtrennung oder subkardiale azygo-portale Transsektion, Ösophagusdurchtrennung, Dissektionsligatur des Ösophagus, Gastrektomie, partielle Ösophago-Gastrektomie, Kardia-Ösophagusresektion mit Koloninterposition, Kardia-Ösophagusresektion mit Jejunuminterposition, Kardiaumpflanzung, Ligatur der Arteria lienalis, Splenektomie, Verlagerung der Milz in die Brusthöhle, Verbindung von Milz und Niere, Verbindung von Milz und Leber (PEIPER 1971). Diese Methoden haben jedoch infolge der hohen Rezidivquote nur Bedeutung bei Undurchführbarkeit einer Shuntoperation oder bei Thrombosierung der Anastomose.

Die kurative Behandlung und damit die Methode der Wahl in der Therapie des Pfortaderhochdrucks stellen die Anastomosenoperationen dar, weil nur durch eine breite venöse Ableitung eine wirksame und dauerhafte Druckentlastung im Pfortadergebiet erwartet werden kann (HECKER 1976; STELZNER 1967). Die Möglichkeit, eine Verbindung zwischen der Pfortader und der unteren Hohlvene als Therapie für die portale Hypertension zu schaffen, wird erstmals von ECK 1877 erwähnt. Seit 1945 (WHIPPLE, BLAKEMORE) bedient man sich routinemäßig

der Anlage verschiedener Typen portosystemischer Shunts zur Verhütung erneuter Blutungen aus Ösophagusvarizen, die die zweithäufigste Ursache gastrointenstinaler Blutungen sind (DALICHAU 1968).

Folgende Anastomosentypen fanden klinische Anwendung:

1. Portocavale Anastomose
   (ECK 1877; KLEINSCHMIDT 1926; BLAKEMORE 1945)

2. Splenorenale Anastomose
   (LINTON 1948)

3. Zentrale splenorenale Anastomose
   (CLATWORTHY 1964)

4. Anastomosen zwischen Pfortader- und Cavasystem mit kleinen Venen (makeshift shunts), z.B. mesenterico-cavale Anastomose
   (LINTON 1948; MC DERMOTT 1958)

   Coronario-cavale Anastomose
   (GÜTGEMANN 1963)

5. Cavomesenteriale Anastomose
   (MARION 1953; CLATWORTHY 1955)

6. Cavo-ilio-mesenteriale Anastomose
   (FARGE 1962)
   Modifikation nach SCHWEIZER (1978)

7. Umbilico-cavale Anastomose
   (ZITTEL 1970)

8. Cavosplenale Anastomose
   (PEIPER 1969)

Von grundsätzlicher Bedeutung für das chirurgische Vorgehen ist die präoperative Klärung der Blockierungsform. Im Kindesalter überwiegt die Form des prähepatischen Blocks mit einer Häufigkeit von ca. 75 % (PEIPER 1971; BOOSS 1971), während sie beim Erwachsenen nur in 18 % aller Fälle (PEIPER 1971) für die Entwicklung eines Pfortaderhochdrucks verantwortlich ist. Wesentlich seltener bei Kindern sind die intrahepatischen Blockierungsformen und nur ausnahmsweise der posthepatische Block zu finden.

Als beste Therapie bei Kindern hat sich der cavo-mesenteriale Shunt erwiesen. Diese Methode wurde zuerst von SANTY und MARION 1953 in Frankreich und unabhängig davon von CLATHWORTHY 1955 in den Vereinigten Staaten beschrieben. Hierbei wird die Vena cava inferior in die Vena mesenterica superior eingepflanzt und somit eine mesenterico-cavale Seit-zu-End-Anastomose geschaffen. BROSS (1965) modifiziert dieses Vorgehen etwas, indem er die linke Vena iliaca communis zur Anastomose mit der Vena cava inferior benutzt. Für die Anlage dieses Anastomosentyps sprechen folgende Gründe:

1. Der Blutverlust während der Operation ist normalerweise minimal.

2. Die Operationszeit ist wesentlich kürzer, wenn man sie mit der anderer Anastomosen-operationen vergleicht.

3. Der Blutzufluß zur Leber wird nicht völlig gedrosselt; auf diese Weise wird einer Verschlechterung der Leberfunktion vorgebeugt.

4. Bei diesem Verfahren entsteht eine relativ breite Verbindung zwischen den beiden Gefäßen; es kommt nicht zur Bildung von Thromben, was z.B. beim spleno-renalen Shunt oft beobachtet werden kann.

5. Die Operation kann bereits bei Kindern im Alter von 4 Jahren durchgeführt werden.

6. Es kommt zu einem deutlichen Abfall des Pfortaderdrucks und zu keinem Wiederauftreten von Blutungen.

(BROSS 1965)

Über gute Ergebnisse bei dieser Art des Vorgehens an einer großen Anzahl von Patienten wird von AUVERT (1963), von GLIEDMAN (1965), von TANK (1969) und von ZUIDEMA (1967) berichtet.

G) KOMPLIKATIONEN DER SHUNTCHIRURGIE

I) Enzephalopathie

Unter den Folgezuständen der portocavalen Anastomose verdient die Enzephalopathie besondere Beachtung. Darunter versteht man ein neuropsychiatrisches Syndrom, das im Gefolge von Leberkrankheiten auftritt (BERCHTOLD 1976) und somit keine reine Shuntfolge ist, sondern nur eine Komplikation der Shuntchirurgie in Zusammenhang mit einem Lebergrundleiden. Das Auftreten einer Enzephalopathie (die Angaben schwanken zwischen 0 % und 44 % (BERCHTOLD 1976)) wird auch fast ausschließlich bei den intrahepatischen Formen des Pfortaderhochdrucks und nur sehr selten bei den extrahepatischen Formen beobachtet (ZUIDEMA 1967;VOORHEES 1973). Die Enzephalopathie entsteht aufgrund einer cerebralen Intoxikation durch stickstoffhaltige Substanzen wie Ammoniak, Aminosäuren und Phenole, die im Colon durch bakteriellen Abbau von eiweißhaltigen Substanden (Nahrungseiweiß, Blut) entstehen und normalerweise von der Leber im sogenannten Krebszyklus (Abbau von Ammoniak und Eiweißabbaustoffen zu Harnstoff) entgiftet werden, bevor sie in den systemischen Blutkreislauf gelangen. Außerdem tragen kurzkettige Fettsäuren und bis jetzt noch nicht identifizierte Toxine zur Entstehung einer Enzephalopathie bei (WALKER 1970).
Die Entwicklung einer Enzephalopathie wird jedoch nicht allein durch die Menge des an der Leber vorbeifließenden Pfortaderblutes bestimmt, sondern auch durch die jeweilige arterielle Durchblutung der Leber, die wiederum vom Zustand der arteriellen Strombahn und der Funktionsfähigkeit des Leberparenchyms abhängt, da gerade die Harnstoffsynthese in den vorwiegend arteriell versorgten mikrozirkulatorischen Zonen stattfindet (NEUMAYR 1977).

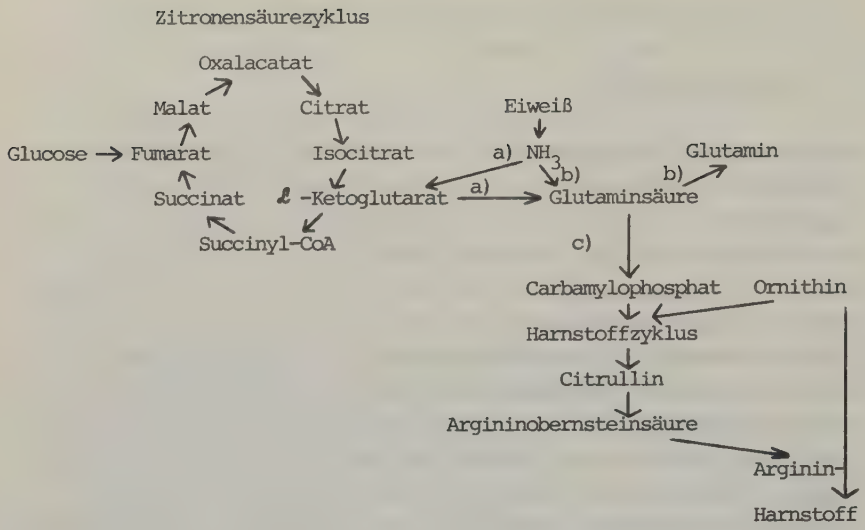


Abb. A Stoffwechsel des Ammoniaks, Harnstoffsynthese und Beziehungen der Glucose zum Ammoniakstoffwechsel

a) Durch Reaktion mit ℓ -Ketoglutarsäure wird Glutaminsäure gebildet.

b) Durch Übertragung auf die γ -COOH-Gruppe der Glutaminsäure entsteht Glutamin.

c) Über Carbamylphosphat erfolgt die Entgiftung im Harnstoffzyklus.

(BUDDECKE 1973)

Die schädigende Wirkung des Ammoniak wird in einer Interferenz mit dem Gehirnstoffwechsel vermutet. Es kommt zu einer vermehrten Glutaminentstehung über α -Ketoglutarsäure, wodurch dem Zitronensäurezyklus ein wichtiges Glied entzogen wird und damit zu einer Schwächung des energetischen Stoffwechsels, was sich am verminderten Sauerstoffverbrauch des Gehirns im Leberkoma und dem gleichzeitigen Brenztraubensäureanstieg im peripheren Blut und im Liquor cerebrospinalis dokumentiert. Der Durchtritt des nicht ionisierten Ammoniaks durch die Liquorschranke wird durch eine respiratorische Alkalose (wahrscheinlich hervorgerufen durch Reizung des Atemzentrums durch Ammoniak) begünstigt. Auch eine Hypokaliämie kann über eine hypokaliämische Alkalose ein Coma hepaticum auslösen, da das nicht ionisierte NH_3 die Tendenz hat, auf die Seite einer epithelialen Membran mit dem niedrigeren pH-Wert zu wandern.
Folgende Symptome kennzeichnen ein Coma hepaticum:

1. Psychische Veränderungen:
   Verstimmung, Bewußtseinstrübung, zeitliche und örtliche Desorientierung, gestörter Schlaf-Wach-Rhythmus, Veränderungen der Persönlichkeit, Enthemmung, verwaschene Sprache und Launenhaftigkeit.

2. Motorische Störungen:
   Veränderte Muskelerregbarkeit, Hyperreflexie bis Areflexie, gestörte Koordination, Tremor und gelegentlich Pyramidenzeichen.

3. Elektroenzephalographische Veränderungen:
   Anfallsweise bilaterale Syndrome, langsame, hohe Wellen vom δ -Typ zusammen mit normalem α -Rhythmus.

Diese Erscheinungen können in drei Schweregrade eingeteilt werden:

Grad I: Leichtere Veränderungen von Psyche, Motorik und Bewußtsein.

Grad II: Grobe psychische und motorische Störungen mit zeitlicher und örtlicher Desorientierung.

Grad III: Tiefes Koma, Hypo- oder Areflexie.

Nach dem auslösenden Mechanismus unterscheidet man ein exogenes und ein endogenes Coma Hepaticum.

Das endogene Lebercoma oder Leberzerfallscoma tritt bei Patienten auf, deren Leber nicht mehr in der Lage ist, die normalen Stoffwechselfunktionen zu erfüllen. Als Ursache des endogenen Coma kommen eine fulminante Virushepatitis und deren Folgezustände (Leberdystrophie), Vergiftungen mit hepatotoxischen Substanzen (Knollenblätterpilz, Tetrachlorkohlenstoff) oder ein akuter Schub einer Leberzirrhose in Frage.

Beim exogenen Lebercoma oder Leberausfallscoma führen exogene Faktoren wie Eiweißüberlastung (Nahrung, gastrointestinale Blutung), ammoniakhaltige Medikamente, Niereninsuffizienz mit Harnstoffretention, eine schwere Obstipation oder unspezifische Noxen wie Opiate, Barbiturate, Operationen, Infekte und Schockzustände bei fortgeschrittener Leberinsuffizienz und vorhandenen portocavalen Anastomosen (spontan oder operativ) zum Auftreten der oben beschriebenen Symptome. (SCHETTLER 1976)

Enzephalopathie bei Kindern:

Erstaunlich ist nun die Tatsache, daß die Literatur über die ammoniakalische Enzephalopathie nach Shuntoperationen im Kindesalter, und zwar auch bei intrahepatischen Blockformen, praktisch leer ist (VOORHEES 1963; PEIPER 1971; HECKER 1976). Nur VOORHESS berichtet 1973 über eine Untersuchung an 16 Patienten, die sich in der Kindheit einer Shuntoperation unterzogen haben und bei denen sich nun, 4 - 19 Jahre später, deutliche Beeinträchtigungen von

zentralnervösen Funktionen zeigen. Acht Patienten waren lebergesund und acht weitere Patienten wiesen zum Zeitpunkt der Operation eine Zirrhose auf. Fünf der lebergesunden Patienten mußten ein- oder mehrmals wegen einer Gemütskrankheit behandelt werden. Alle fünf gehörten zu der Gruppe mit dem größten Zeitabstand zur Operation (12 - 19 Jahre) und waren zum Zeitpunkt der Untersuchung über 20 Jahre alt. VOORHEES gibt jedoch zu bedenken, daß für die Ausbildung von Entwicklungsstörungen, reaktiven Depressionen und Neurosen unter Umständen die übertriebene elterliche Fürsorge bei einem Kind mit einer ernsten und lebensbedrohlichen Erkrankung verantwortlich gemacht werden kann, wobei er offen läßt, wie groß dieser Einfluß ist und nur vermutet, daß die vielfältigen Stoffwechselveränderungen nach der Anlage eines Shunts einen wichtigen prädisponierenden Faktor darstellen. Vier der lebergesunden Patienten waren neurologisch völlig unauffällig, bei den vier anderen zeigten sich Veränderungen des EEG, des EMG, der Nervenleitgeschwindigkeit, cerebrale Dysfunktionen, ein organisches Hirnsyndrom und sogar periphere neuropathologische Befunde. In der Gruppe der Zirrhotiker traten bei sechs Patienten derartige Symptome auf. Dabei scheint die Ausprägung der Veränderungen direkt vom Grad der Leberinsuffizienz, falls vorhanden, oder von der Zeit, die der Shunt schon besteht, abzuhängen.

Insgesamt scheinen die Aussichten, nicht an einer postoperativen Enzephalopathie zu erkranken, um so besser zu sein, je jünger der Patient, je anspruchsloser sein Intellekt und je besser seine Leberfunktion ist. Als mögliche Ausdrucksformen einer Enzephalopathie werden ferner Manien, Depressionen, paranoide und schizophrenieartige Reaktionen und Myelopathien mit einer Demyelinisierung des Rückenmarks beobachtet (GROSSE-BROCKHOFF 1969).

II) Verminderte Leberdurchblutung

Ein weiteres Problem der Shuntchirurgie liegt darin, daß die verminderte Leberdurchblutung und damit das Fehlen portaler Wachstumsfaktoren (hepatotrophe Substanzen) (STARZL 1962) zu atrophischen Veränderungen der Leber führen können, denn im Gegensatz zur Pfortaderobstruktion fehlt bei der Shuntableitung des Pfortaderblutes der Stimulus zur Bildung von hepatopetalen Kollateralen (BERCHTOLD 1976).

III) Der portosystemische Shunt als Behandlungsmöglichkeit bei Glykogenspeicherkrankheiten und bei der Hyperlipidämie Typ IIa

Andererseits stellt der portosystemische Shunt dadurch, daß das Blut an der Leber vorbei geleitet wird, eine wirksame Behandlungsmethode für Glykogenspeicherkrankheiten dar, da auf diese Weise periphere Gewebe direkt mit Blut mit hohem Glucosegehalt versorgt werden (STARZL 1962; MALT 1976). Auch bei Patienten mit homozygoter Hyperlipidämie Typ IIa wird durch einen portosystemischen Shunt eine Besserung erreicht, und zwar soll es durch die Operation zu einer Reduktion der Synthese von Cholesterin und low-density-lipoprotein kommen (STARZL 1975; BILHEIMER 1975; SHUREERG 1977). Diese Reduktion der Syntheserate von Cholesterin nach portosystemischen Shunts konnte von STARZL (1975) und von COYLE (1976) auch bei den Hunden nachgewiesen werden.

IV) Entwicklung von Ulcera und Störungen Eisenstoffwechsel

Als weitere Komplikationen sind die Entwicklung eines Magen-duodenalgeschwürs und vielleicht Störungen im Eisenstoffwechsel anzuführen. Die Ulcushäufigkeit wird von CHILD (1964) und von Mc DERMOTT (1962) mit 5 % - 15 %, von STELZNER (1967) mit 22 % angegeben. Man sollte deshalb beim Auftreten

einer postoperativen Blutung nicht nur an eine Rezidivblutung aus den Ösophagusvarizen denken, die durch einen die Anastomose verschließenden Thrombus entstehen kann, sondern auch an eine Ulcusblutung.
Außer BERCHTOLD (1967) weisen auch noch PESKIN (1963) und SCHAEFER (1962) auf die Entstehung einer Hämochromatose nach Anlage eines portosystemischen Shunts hin, deren Bedeutung aber erst in weiteren Untersuchungen geklärt werden müßte.

V) Ödeme und Phlebitiden der Beine

Speziell beim mesentericocavalen Shunt könnte man Ödeme und evtl. eine Funktionsminderung der Beine erwarten. In der Untersuchung von BROSS (1965) zeigten sich jedoch nur bei einem von 21 Patienten in der ersten postoperativen Woche leichte Ödeme, die ohne Behandlung wieder verschwanden. ZUIDEMA (1967) berichtet über 12 Patienten mit mesentericocavalem Shunt: Einige gaben geringfügige Schmerzen in den Oberschenkeln an, jedoch nur in der unmittelbar postoperativen Periode. Nur ein Kind entwickelte eine akute iliofemorale Thrombophlebitis, die gut auf eine Behandlung mit Antikoagulantien ansprach. VOORHEES (1963) bestätigt die Beobachtung, daß sich die in der postoperativen Periode auftretenden minimalen Ödeme in den Beinen gut durch einfache Anhebung des Fußendes des Bettes und durch Kompressionsbandagen an den Beinen für die erste Zeit des Aufstehens beherrschen lassen. Außerdem erwähnt VOORHEES die Möglichkeit der Ausbildung einer Thrombophlebitis in dem ligierten Stumpf der Vena cava, die auf die Venae iliacae übergreifen und gegen Ende der ersten postoperativen Woche beobachtet werden kann. Unterbauchschmerzen, Fieber von 5 - 10 Tagen Dauer und gelegentlich Oberschenkelödeme deuten auf diese Komplikation hin, die sich aber in allen Fällen spontan zurückgebildet hat. Auch TANK (1969) konnte bei 3 seiner 12 mit mesentericocavalem Shunt behandelten Patienten nur vorübergehende, umkomplizierte Ödeme oder Phlebitiden der unteren Extremitäten finden.

H) ÜBERPRÜFUNG DER FUNKTIONSFÄHIGKEIT EINER PORTOCAVALEN ANASTOMOSE

Bei Patienten mit einem portosystemischen Shunt besteht die Notwendigkeit, die Funktionsfähigkeit dieser Anastomose über einen langen Zeitraum immer wieder zu überprüfen, was meist aufgrund folgender indirekter Kriterien geschieht:

1. Rückgang des Hypersplenismus, Milzverkleinerung (HECKER 1976)

2. Rückbildung der Ösophagusvarizen als wichtigster Faktor (AUVERT 1975) evtl. kombiniert mit Druckmessung in den Varizen durch Punktion (PALMER 1951)

3. Das Ausbleiben von Rezidivblutungen (PEIPER 1971)

Diese Kriterien können sich auch als nicht ausreichend oder sogar als irreführend erweisen. TUNG z.B. berichtet 1970 über Todesfälle aufgrund von Rezidivblutungen, die auftraten, obwohl der Shunt durchgängig war, wobei als mögliche Blutungsursachen Gerinnungsstörungen und temporäre Flowsteigerungen diskutiert werden. Auch AUVERT (1975) weist Ösophagusvarizen trotz bestehendem Shunt nach. Zudem kann eine Rückbildung der Varizen auch durch alleinige Splenektomie erreicht werden, ohne daß damit die portale Hypertension beseitigt wäre (MAILLARD 1970) und zwischen der Ausprägung der Varizen und dem Druck, der bei der Operation in der Pfortader gemessen wird, besteht auch keine eindeutige Relation (PALMER 1951; DETERLING 1954).
Daraus ergibt sich die Forderung nach einer Untersuchungsmethode, die den Funktionszustand eines Shunts möglichst direkt wiederspiegelt.

Hierfür werden in der Literatur die verschiedensten Verfahren angeführt:

1. Zum eindeutigsten Ergebnis führt wohl die unmittelbare röntgenologische Darstellung des Shunts durch Splenoportographie bzw. Ilioportographie, falls die Milz entfernt wurde, evtl. ergänzt durch die Darstellung der unteren Hohlvene,

   a) durch einen Katheter, der über das Herz eingeführt wird, um den Abschnitt der Vena cava mit der Anastomose zu beurteilen, oder

   b) über eine Vene an den Beinen, um die Kollateralenbildung nach Unterbindung der Vena cava zu verdeutlichen. (AUVERT 1975)

2. Die Funktionstüchtigkeit eines Shunts zeigt sich auch an der postoperativen Minderung oder dem Verlust der portalvenösen Durchblutung, was durch radiologische und nuklearmedizinische Flowmessungen bestimmt werden kann.

   a) Die radiologische Methoden umfassen neben den oben genannten noch die Lebervenographie mit der Messung des Lebervenenverschlußdruckes (ZÖCKLER 1975), den Umbilicalvenenkatheterismus (ZÖCKLER 1975), die Rückflußzöliakographie (WOLFF 1976) und die Carboxyangiographie (BENDIB 1974). Bei der Carboxyangiographie werden beim Erwachsenen 200 ml, beim Kind 4 - 5 ml/kg Körpergewicht, reines CO_2 in eine Femoralvene injiziert und der Gaskontrast durch Röntgenaufnahmen dargestellt. Bei der 1972 von FELIX beschriebenen Cinedensitometrie, die einer indirekten Splenoportographie entspricht, werden 50 - 70 ml

Urografin 76 % in die Arteria lienalis injiziert. Der Abfluß des Kontrastmittels wird auf einem Film (35 mm, 50 Bilder/sec) festgehalten.

b) An nuklearmedizinischen Verfahren stehen die Kolloidclearance (DOBSON 1953; NARDI 1953; VETTER 1954; Mc DERMOTT 1972; MARIAN 1975), z.B. unter Verwendung von radioaktivem Chromophosphat oder hitzedenaturiertem 131J-Albumin (KÜHN 1975), die Indikatordilutionstechnik und Szintigraphie nach der Injektion eines Tracers (Xe-133, Tc-99m) in die Arteria lienalis (STRANDELL 1972),in die Milz (KASHIWAGI 1974; WOLFF 1969; SCHWARTZ 1961) oder in die Leberarterie (GELIN 1968) zur Verfügung. Ferner kann eine Xenoninhalationsmethode (SCHMIDT-FEUERHAKE 1973) oder die quantitative sequentielle Hepatosplenoszintigraphie mit Tc-99m-Sulfurkolloid (BIERSACK 1977) angewandt werden. Die portale Zirkulation kann außerdem durch rektale Instillation von Äther (WALDSTEIN 1954), radioaktivem Natrium (DETERLING 1954), duodenale Instillation von Äther (DETERLING 1954) und anschließende Analyse der ausgeatmeten Luft bestimmt werden. LONG (1960) injizierte Kr 85 in die Milz von Hunden und stellte fest, daß bei Vorhandensein eines offenen portocavalen Shunts das Auftreten und die höchste Konzentration von Radioaktivität in der ausgeatmeten Luft erheblich früher zu beobachten war.

3. AKITA (1954) beweist die Durchgängigkeit eines Shunts, indem er sich den enterohepatischen Kreislauf von Gallensäuren zunutze macht. EISEMAN (1956) wendet einen Ammoniumzitrattoleranztest an, bei dem er die periphere Blutammoniumkonzentration in 30 Minuten-Abständen nach oraler Verabreichung von 15g Ammoniumzitrat bestimmt. Glucose und Galaktose werden von BRADLEY (1948) als Testsubstanzen beschrieben.

4. Auch die Druckverhältnisse und die Druckänderungen im Pfortadersystem nach einer Operation, die über einen Katheter oder über Flowmessgeräte in den zuführenden Gefäßen bestimmt werden, ermöglichen eine Aussage über den Funktionszustand eines Shunts (BLAKEMORE 1951; LEGER 1952). Die Druckmessung kann direkt oder indirekt erfolgen. Die direkte Druckmessung erfolgt intraoperativ in Form der Portomanometrie, Mesentericomanometrie oder der Manometrie anderer afferenter Portalgefäße (LEGER 1952). An indirekten Methoden kommen die Portomanometrie durch die Nabelvene (DOLECKIJ 1972), die transcutane Splenomanometrie (REYNOLDS 1955), die transcutane Hepatomanometrie (PATRASSI 1965) und die Messung des Lebervenenverschlußdruckes (PEIPER 1971) in Frage.

I. Den aufgeführten Verfahren ist nun gemeinsam, daß sie eine oder mehrere Forderungen, die an ein ideales Testverfahren gestellt werden, nicht erfüllen.
Das Verfahren sollte:

1. bei allen Patienten anwendbar sein,
2. möglichst ohne großen technischen Aufwand durchführbar sein,
3. unter Verwendung einer gut verträglichen Substanz angewandt werden,
4. vergleichbare und zuverlässige Ergebnisse, auch bei nur einmaliger Durchführung des Tests ergeben,
5. kein Risiko und keine größere Belastung für den Patienten darstellen,
6. beliebig oft wiederholbar sein.

MARTIN beschreibt 1962 die Verwendung von Fructose, um die Durchgängigkeit von portosystemischen Anastomosen zu bestimmen. Diese Methode scheint allen oben aufgezählten Ansprüchen zu genügen.

ZIELSETZUNG:

In der vorliegenden Arbeit soll geprüft werden, ob mit dem Fructosetest nach MARTIN bei Kindern mit einem mesentericocavalen Shunt bei rezidivierender Ösophagusvarizenblutung ein Shuntvolumen oder eine Shuntthrombose nachgewiesen werden kann.
Darüberhinaus werden bei einigen Kindern die Lipide bestimmt um festzustellen, ob der oben geschilderte Effekt von portosystemischen Anastomosen auf den Lipidstoffwechsel auch bei diesen Kindern nachzuweisen ist.

MATERIAL UND METHODIK

I) Patientengruppen:

Zunächst wird der Fructosetest bei 2 freiwilligen, gesunden Erwachsenen und bei 5 stoffwechselgesunden Kindern, die aus anderen Gründen (siehe Tabelle 1) stationär behandelt wurden und schon Armkanülen liegen hatten, durchgeführt, um Anhaltspunkte über den zeitlichen Verlauf der Resorption, die benötigte Menge an Fructose und um Vergleichswerte über die Höhe der Fructosekonzentrationen in Blut und Urin zu erhalten.

Tab. 1a

Patient	Alter	Diagnose
R	20 Jahre	gesund (freiw.)
W	22 Jahre	gesund (freiw.)
V	14 Jahre	Steißbeinbruch
A	14 Jahre	Commotio
M	13 Jahre	Z.n. Appendektomie
L	11 Jahre	Z.n. Appendektomie
G	11 Jahre	vesico-urethraler Reflux

Da sich in diesen Vorversuchen die Dosis von 30g Fructose für Kinder als ausreichend erwies, um brauchbare Kurvendarstellungen zu erhalten ohne daß Nebenwirkungen auftraten, werden anschließend 2 Kinder mit bestehendem Pfortaderhochdruck, die bis zu diesem Zeitpunkt noch nicht geblutet hatten, und 7 Kinder mit einem Mesenterico-cavalen Shunt analog IIa) untersucht.

Die Durchführung des Tests erfolgte mit dem Einverständnis der beiden Erwachsenen bzw. der Eltern der untersuchten Kinder nach Erklärung des Untersuchungszwecks und dem Hinweis, daß Fructose eine Substanz ist, die auch normaler-

weise in der Nahrung enthalten ist und daß bei Einnahme in reiner Form evtl. mit Nebenwirkungen wie Erbrechen und Durchfall zu rechnen ist.

Tab. 1b Kinder mit bestehendem Pfortaderhochdruck

Patient	Alter	Diagnose	Befund
H., Sylvia (S.H.)	geb. 3. 4.1969	Komplette Pfortaderthrombose mit Fundus- und Ösophagusvarizen, Splenomegalie, Verdacht auf partiellen Verschluß der Vena mesenterica superior	am 31.5.1977 Milz 4 QF unterhalb des Rippenbogens derb tastbar, Leber 2 cm unter dem Rippenbogen, nicht konsistenzvermehrt, bei der Gastroskopie zeigte sich oberhalb der Cardia eine einzelne prominente Vene und im Bereich des Fundus ebenfalls ein geschlängelt verlaufendes venöses Gefäß, bisher noch keine Blutung.
G., Andreas (A.G.)	geb. 30.10.1969	Ösophagusvarizen bei Pfortaderthrombose, Z.n. einer Sperroperation nach Tanner (1971)	am 11.5.1977 bei einer Ösophago-Gastro-Duodenoskopie sind ausgeprägte Fundus- und Ösophagusvarizen zu erkennen, bisher noch keine Blutung.

Tab. 1c Kinder mit mesenterico-cavalem Shunt

Patient	Alter	Ursache der port.Hypert.	Diagnosestellung	1. Blutung
H., Josefine (J.H.)	geb. 10.11.1968	Nabenvenenkatheterisierung	Splenomegalie seit 1971, Ösophagusvarizen im Stadium 4 seit 1972 bekannt, 1973 offene Portographie: kein totaler Verschluß, sondern Kalibersprung der Vena portae.	1970 Hämatemesis, bis zum April 1976 mehrfache Ösophagusvarizenblutung
W., Hans-Oliver (H.W.)	geb. 1. 3.1970	Nabelvenenkatheter	Seit 1974 Splenomegalie und Fundusvarizen bekannt, Gastroskopie am 27.9.1976: deutliche Fundusvarizen.	20.9.1976 Teerstuhl
K., Stefanie (S.K.)	geb. 7. 2.1972	Nabelvenenkatheter	Seit August 1974 Hepatosplenomegalie und Thrombopenie bekannt, Ösophagusbreischluck Juni 1976: Ösophagusvarizen Stadium 3, Splenoportographie am 30.8.1976: komplette Pfortaderthrombose.	Juni 1976 Teerstühle

Fortsetzung Tab. 1c

Patient	Befund vor der OP	Anlage des mes.-cav. Shunts	postoperativer Verlauf
H., Josefine (J.H.)	April 1976: vermehrte Venenzeichnung über Thorax und Abdomen, Leber 1 QF, Milz 2 QF unter dem Ri.bo. tastbar, Benzidinprobe im Stuhl schwach positiv, Hb 6,4 g%, röntg. eine Zunahme der Ösophagusvarizen und der Varizen im Magen.	20.4.1974 OP, präoperativer Druck im Pfortadersystem: 38 cm Wassersäule, postoperativ: 18 cm Wassers. Leber-PE: normales Lebergewebe cavo-mes. End-zu-Seit-Anastomose.	am 5. und 10. postop. Tag erneut massive Blutungen, 3.5.1976: Magenquerdurchtrennung (Tanner), intraop. ist der Shunt durchgängig, mehrere Ulcera im Magenfundus und Corpus, Druck im Venengebiet: 32 cm Wassers., 4 weitere postop. Blutungen bis zum 19.5.1976. danach keine weiteren Blutungen mehr. Juni 1976: Leber-Milz-Szintigramm: Verdacht auf weiterhin vermehrte Milzdurchblutung, Ösophagus-Magen-Darm-Passage: Ösophagusvarizen Stadium 3 - 4, Verdacht auf einzelne Fundus- und Duodenalvarizen.
W., Hans-O. (H.W.)	Leber nicht vergrößert, Milz 5 1/2 cm unter dem Ri.bo., sehr derb, rotes Blutbild unauffällig, Benzidinprobe im Stuhl negativ.	4.10.1976 OP., präop. Druck 42 cm Wassers., postop. Druck: 21 cm Wassers. Leber-PE: unauffälliges Lebergewebe iliaco-mes. End-zu-Seit-Anastomose.	Die Milz wird weicher, jedoch keine eindeutige Verkleinerung, 27.1.1977: verstärkte Venenzeichnung in der Bauchmitte, Ösophaguspassage und Magenfundus unauffällig.

Fortsetzung Tab. 1c:

Patient	Befund vor der OP	Anlage des mes.-cav. Shunts	postoperativer Verlauf
K., Stefanie (S.K.)	Leber nicht vergrößert, Milz 7 cm unter dem Ri.bo. tastbar, derb, Hb 10,6 g%, Benzidinprobe im Stuhl negativ, Aszites.	20.9.1976 OP., präop. Druck 52 cm Wassers., postop. Druck: 32 cm Wassers. Leber-PE: unauffällig, cavo-mes. End-zu-Seit-Anastomose.	13.10.1976: Milz 3,5 cm unter dem Ri.bo., kein Aszites, Ösophaguspassage: Varizen knapp Stadium 2.

Tab. 1c Kinder mit mesenterico-cavalem Shunt

Patient	Alter	Ursache der port. Hypert.	Diagnosestellung	1. Blutung
D., Cornelia (C.D.)	geb. 2. 7.1969	Nabelvenenkatheter	Seit 1972 war eine portale Hypertension mit Ösophagusvarizen und einem Milztumor bekannt.	8.12.1974 Teerstühle
S., Martin (M.S.)	geb. 23. 8.1969	Nabelvenenkatheter	Seit 1970 Hepatosplenomegalie bekannt, 1971 Splenektomie, Leber-PE: periportale Fibrose mit stärkerer Gallengangsproliferation, 31.10.1974: röntg.: Ösophagusvarizne, indirekte Portographie: Verschluß der Pfortader.	30.10.1974 Hämatemesis
S., Gerlinde (G.S.)	geb. 30.10.1969	Nabelvenenkatheter	Seit April 1978 akute myeloische Leukämie bekannt, Okt. 1979: Ösophagogastroskopie: Ösophagusvarizen, Nov. 1979: direkte Splenoportographie und selektive, transarterielle Mesentericographie: komplette Pfortaderthrombose mit massiver, varicöser Umgebung, partielle Milzvenenthrombose.	April 1978 Hämatemesis Teerstühle Okt. 1979: massive Hämatemesis

Fortsetzung Tab. 1c

Patient	Befund vor der OP	Anlage des mes.-cav. Shunts	postoperativer Verlauf
D., Cornelia (C.D.)	Milz 7,5 cm unter dem Ri.bo., vergrößerte Leber, Hb 5 g%.	18.12.1973: OP mit Splenektomie, präop. Druck: 50 cm Wassers., postop. Druck: 30 cm Wassers., Leber-PE: unauffälliges Lebergewebe mit Lochkernbildung, cavomes. End-zu-Seit-Anastomose.	1.3.1974: Leber nicht vergrößert, keine Beschwerden, röntg. keine Varizen im Ösophagus und Magenfundus.
S., Martin (M.S.)	August 1972: Milz 5 cm unter dem Ri.bo., Leber 1 - 2 QF unter dem Ri.bo., keine Ösophagusvarizen, Nov. 1974 ausgeprägte Ösophagusvarizen, Leber 1 QF vergrößert.	2.11.1974: OP., präop. Druck: 44 cm Wassers., postop.Druck: 24 cm Wassers., End-zu-End-Anastomose der Vena cava mit einem Ast der Vena mesenterialis superior.	4.3.1975: Ösophaguspassage: Varizen in der distalen Hälfte 31.10.1975 und 4.6.1976: Keine Varizen mehr nachweisbar.
S., Gerlinde (G.S.)	Milz 2 cm unter dem Ri.bo. tastbar, konsistenzvermehrt.	14.11.1979: iliaco-mesenteriale End-zu-Seit-Anastomose.	komplikationslos, 28.11.1979: Ösophaguspassage: Ösophagusvarizen Stad. 2 - 3, 25.1.1979: Ösophaguspassage: wesentliche Befundbesserung, minimale varicöse Veränderungen im subphren. Teil des Ösophagus.

Tab. 1c Kinder mit mesenterico-cavalem Shunt

Patient	Alter	Ursache der port. Hypert.	Diagnosestellung	1. Blutung
H., Claudia (C.H.)	geb. 26. 3.1968	Lebercirrhose wahrscheinlich aufgrund einer Cytomegalieinfektion	Okt. 1978: direkte Splenoportographie und selektive Mesentericographie: kombinierter prä- und intrahepatischer Block, MDP: Ösophagusvarizen Stad. 2, außerdem: Psychomotorische Retardierung, cerebrale Bewegungsstörungen bei intracerebralen Verkalkungen, Z.n. Antirefluxplastik nach Gregoir am 4.4.1978, Z.n. rezidiv. Anämie bei chron. Blutung und chron. rezidiv. Colitis.	Dez. 1977: leichte Darmblutung, April 1978: Nachweis von Blut im Stuhl, Sept. 1978: Hämatemesis.

Fortsetzung Tab. 1c

Patient	Befund vor der OP	Anlage des mes.-cav. Shunts	postoperativer Verlauf
H., Claudia (C.H.)	auffallende Venenzeichnung an Thorax und Abdomen, Milz nicht vergrößert, Leber am Ri.bo. tastbar, Hb 8,4 g%.	26.10.1978: Op., Mes.-cav. Seit-zu-Seit-Anastomose, postop. Druck: 20 cm Wassers., der präop. Druck wurde nicht gemessen.	Ösophagogramm am 7.12.1978: keine Befundänderung, Febr. 1979: Ösophaguspassage: Ösophagusvarizenrestbefund, Dez. 1979: Ösophagusdarstellung: geringe Besserung gegenüber Febr. 1979, hat jedoch auch nach der OP wiederholt Blut erbrochen.

Bei allen Kindern konnte die Durchgängigkeit des Shunts postoperativ aufgrund der Kriterien

A) Rückbildung der Milzvergrößerung (klinisch uns szintigraphisch) bei Kindern, bei denen keine Milzexstirpation durchgeführt worden war

B) Rückbildung der Ösophagusvarizen (festgestellt durch röntg. und endoskopische Darstellung des Ösophagus)

C) Ausbleiben einer Rezidivblutung

angenommen werden.

Zum Zeitpunkt der Durchführung des Fructosetests war die Shuntdurchgängigkeit nur bei G.S. gesichert, da bei den anderen Kindern die entsprechenden (oben genannten) Untersuchungen schon einige Zeit zurück lagen.
Bei C.H. scheint der Shunt des ösophagealen Kollateralkreislauf zwar zu entlasten (Rückbildung der Varizen), jedoch ohne zu einer ausreichenden Drucksenkung zu führen (Rezidivblutungen).

II) Der Fructosetest

In Anlehnung an LESTER W. MARTIN und MARVIN M. KIRSH wird bei diesen Versuchen D(-)-Fructose (Laevulose) verwendet, um die Durchgängigkeit von mesenterico-cavalen Shunts bei Kindern zu überprüfen.

a) Die Kinder erhalten nüchtern 200 ml Pfefferminztee, in dem 30g Fructose gelöst sind und der innerhalb von 2 Minuten getrunken wird.

b) Bei den Erwachsenen sind 100g Fructose in 500 ml Tee gelöst, der innerhalb von 5 Minuten getrunken wird.

Bevor die Kinder (mit einem Shunt) die in Tee gelöste Fructose trinken, wird bei ihnen am Unterarm eine Braunüle gelegt, aus der fortlaufend in bestimmten Zeitabständen jeweils 2 ml Blut entnommen werden. Der Urin wird unmittelbar vor Versuchsbeginn, 60 und 120 Minuten nach Aufnahme der Fructose untersucht.

1. Zur Biochemie der Fructose und des Lipidstoffwechsels

Stoffwechsel der Fructose

Bei oraler Zufuhr von Fructose, die wegen der negativen optischen Drehung von $-92,4^{\circ}$ auch als Laevulose bezeichnet wird, werden 18 % der verabreichten Gesamtmenge an Fructose beim Transport durch die Darmwand in Glucose umgewandelt (MILLER 1956). Dieser unter den genannten Bedingungen aktive Transport erfolgt relativ langsam, die höchsten Konzentrationen von Fructose im Blut werden meistens erst 60 Minuten nach Aufnahme der Fructose erreicht. Die Fructoseverwertung der Darmwand selbst ist vernachlässigbar klein (MILLER 1956). Das mit Fructose beladene Blut gelangt über die Pfortader zur Leber, wo bereits bei der ersten Passage durch die Leber ein großer Teil der Fructose aus dem Blut aufgenommen und zu

Glucose und Glykogen umgewandelt wird (WEINSTEIN 1952; ADLUNG 1977; GRACE 1969; KIRSH 1964; CORI 1951). Der geringe Anteil, der über die Lebervenen in den systemischen Blutkreisluaf gelangt, wird schnell bei wiederholter Passage der Leber aus dem Blut entfernt und außerdem in peripheren Geweben umgesetzt. Ein kleiner Teil kann durch die Nieren ausgeschieden werden, da die Nierenschwelle für Fructose ziemlich niedrig ist (WEINSTEIN 1952; GRACE 1969; GAMMELTOFT 1943). Sie liegt bei 4 mg/100 mg (MILLER 1956).

Bei der Verwertung von Fructose können zwei Stoffwechselwege eingeschlagen werden. Über die Hexokinasereaktion kann die Fructose in Fructose-6-Phosphat überführt und in die Glykolyse eingeschleust werden, doch hat dieser Abbauweg nur geringe Bedeutung und wird erst bei hohen Blutkonzentrationen beobachtet. Der Hauptanteil der Fructose wird in der Leber durch eine spezifische Fructokinase unter Beteiligung von ATP in Fructose-1-Phosphat umgewandelt. Diese Fructokinase konnte außer in der Leber auch in der Niere und dem Darm nachgewiesen werden (HEINZ 1967). Die Aktivität des Enzyms beträgt in der Leber ein Mehrfaches der maximalen Aktivität von Glukokinase und Hexokinase zusammen. Fructose kann daher in der Leber wesentlich schneller umgesetzt werden als Glucose (WEINSTEIN 1952; SIEGENTHALER 1973; MILLER 1956; CORI 1951; BUDDECKE 1973).
Die Fructoseverwertung über die Fructokinasereaktion hat bei Diabetes mellitus und bei diabetischer Azidose besondere Bedeutung, da hierdurch die insulinabhängige Glucokinasereaktion umgangen wird (BUDDECKE 1973; GRACE 1969; MARTIN 1962). Das Fructose-1-Phosphat wird dann durch die 1-Phosphofructoaldolase in Dihydroxyacetonphosphat und Glycerinaldehyd überführt. Eine spezifische 1-Phosphofructoaldolase konnt noch nicht nachgewiesen werden. Dagegen wurden Aldolase-Isoenzyme mit unterschiedlicher Spezifität gefunden. In der Leber kommen zwei Isoenzyme vor, von denen eines das Fructose-1-Phosphat und das Fructose-1,6-Diphosphat etwa gleich schnell spaltet, das andere jedoch nur im Verhältnis 1 : 50.

Wahrscheinlich entspricht die zweite Aldolase mit der geringen Fructose-1-Phosphat-Aktivität der Aldolase der Skelettmuskulatur (SIEGENTHALER 1973). Das Dihydroxyacetonphosphat kann entweder über den Glykolysestoffwechsel unter Gewinn von zwei Molekülen ATP zu Pyruvat abgebaut werden oder nach Isomerisierung und Rekondensation zu Fructose-1,6-Diphosphat in Glucose übergehen. Der Glycerinaldehyd kann entweder direkt durch eine Triokinase oder nach Oxidation zu Glycerinsäure bzw. Reduktion zu Glycerin phosphoryliert werden. Die C_3-Bruchstücke können zu Glucose resynthetisiert werden. In ähnlicher Weise wird die Fructose wahrscheinlich auch in der Darmwand zu Glucose umgewandelt (SIEGENTHALER 1973). Die auf verschiedenen Wegen gebildete Glucose kann zu Glykogen aufgebaut werden (BERGSTRÖM 1972). Nach Fructosezufuhr kommt es daher zu einem deutlichen Anstieg der Konzentration von Pyruvat (MILLER 1956; MENDELOFF 1953), von Lactat (BERGSTRÖM 1972; MENDELOFF 1953; MILLER 1956), was zur Gefahr der metabolischen Azidose führt, die aber durch gleichzeitige Infusion von Aminosäuren verringert werden kann, möglicherweise durch Blockierung einer bestimmten Reaktion bei der Milchsäurebildung oder durch Anregung der Enzyme der Glukoneogenese (BERGSTRÖM 1972). Außerdem kommt es zu einam Abfall der Konzentration an anorganischem Phosphor, was auf der Phosphorylierung im Kohlehydratstoffwechsel beruht (MILLER 1956; SIEGENTHALER 1973), zu einem Abfall der freien Fettsäuren (ADLUNG 1977), der wahrscheinlich insulinunabhängig erfolgt und dann mit einer direkten Fructosewirkung erklärt werden müßte, und zu einem deutlichen Anstieg des Plasmaspiegels und der Ausscheidung von Harnsäure was der raschen Erschöpfung der Leber an ATP aufgrund der Phosphorylierung der Fructose zu Fructose-1,6-Diphosphat zugeschrieben wird (BERGSTRÖM 1972). Der Blutglucosespiegel jedoch steigt wenig an (MILLER 1956; SIEGENTHALER 1973; ADLUNG 1977), obwohl mit C_{14}-Fructose gezeigt werden konnte, daß Fructose in hohem Prozentsatz (30% - 75%) in Glucose umgewandelt wird (ATWELL 1971; FROESCH 1971). Die Leber nimmt aber annähernd die gleiche Menge an Glucose wieder auf,

so daß die Nettoglucosebildung nur geringfügig verändert wird (ADLUNG 1977).
Für die Verwertung der Fructose ist neben der Leber nur noch die Muskulatur von Bedeutung, die Fructose direkt aus dem Blut aufnehmen und umsetzen kann (MILLER 1956; CORI 1951; BERGSTRÖM 1972; WEINSTEIN 1952), denn auch die Muskulatur enthält Enzyme, die die Fructose direkt in die Glykolyse einleiten (WEINSTEIN 1952; CORI 1951).
Steßsituationen wie Verletzungen, Operationen, Narkosen oder auch Einschränkungen des Kohlehydratgehalts der Nahrung verändern den Verlauf der Konzentrationskurve der Fructose im Blut nicht, im Gegensatz zu der Glucose. Die freigesetzten Nebennierenrindenhormone hemmen die Glucokinase, nicht aber die Fructokinase oder die Permeabilität der Zellwände für Fructose (MILLER 1956). Fructose wird durch die Niere mit einem Urin/Plasma-Verhältnis, das unter 1 liegt, ausgeschieden; d.h. Fructose muß durch die Tubuluszelle aktiv rückresorbiert werden (GAMMELTOFT 1943). Diese Rückresorption beruht wahrscheinlich auch auf einer intermediären Phosphorylierung und anschließender Dephosphorylierung zu Fructose und Glucose. Die rückresorbierte Menge ist proportional und filtrierten, aber unabhängig von Veränderungen der Wasserausscheidung (GAMMELTOFT 1943).

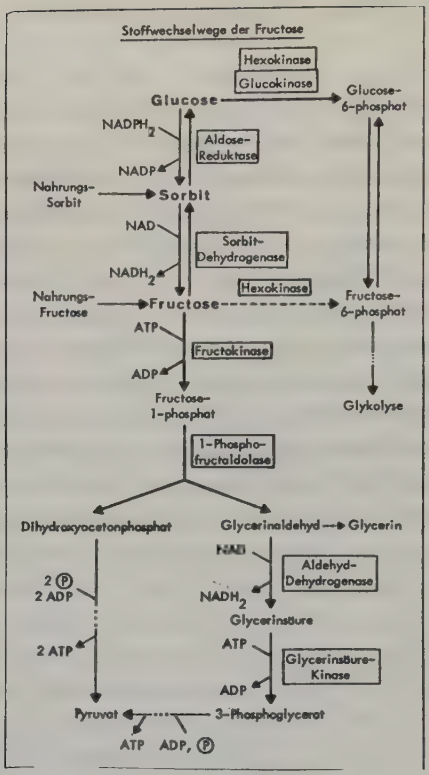
Zu den Versuchen:

Wie schon oben erwähnt wurde, wird normalerweise nur ein geringer Teil der zugeführten Fructose durch die Niere ausgeschieden. Falls nun eine portosystemische Anastomose angelegt wurde, durch die das Blut an der Leber vorbeifließt, sollte sofort nach oraler Zufuhr von Fructose eine hohe Fructosekonzentration im systemischen Blutkreislauf auftreten. Aufgrund der niedrigen Nierenschwelle sollte auch eine größere Menge an Fructose im Urin erscheinen. Außerdem würde man erwarten, daß der erhöhte Fructosespiegel langsamer wieder abfällt, da die Fructose fast ausschließlich über die Arteria hepatica, und nicht wie normalerweise über die Pfortader und die

Arteria hepatica, zur Leber, dem Hauptverwertungsort für Fructose, gelangt.

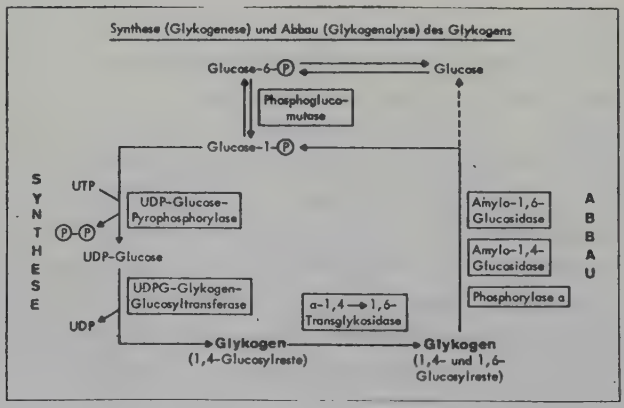
Wenn der Shunt, aus welcher Ursache auch immer, nicht mehr funktionsfähig ist, erreicht die Fructose die systemische Zirkulation nur langsam über Kollateralen. Die Nierenschwelle wird in geringerem Ausmaß oder überhaupt nicht überschritten und im Urin sollte weniger oder keine Fructose erscheinen. Außerdem sollte die Konzentration von Fructose im Blut niedriger als bei offenem Shunt, jedoch höher als unter normalen Verhältnissen sein, da auch hier die Leber zunächst umgangen wird. Nur bei schwerer Leberschädigung oder bei sehr ausgeprägten Kollateralen würde man ähnlich hohe Fructosekonzentrationswerte wie bei einem Shunt erwarten und bei der Frage nach dem Vorhandensein eines funktionierenden Shunts könnten diese Fälle zu falsch positiven Ergebnissen führen.

Abb. B



(BUDDECKE 1973)

Abb. C



(BUDDECKE 1973)

Lipidstoffwechsel

Die wichtigsten Lipide im Plasma sind Cholesterin, Cholesterinester, Triglyceride und Phospholipide, außerdem in geringerer Konzentration freie Fettsäuren, Glykolipide, fettlösliche Vitamine und Steroide. Die Regulation des Lipidstoffwechsels ist ein komplexes Geschehen, an dem verschiedene Gewebe auf verschiedene Weise beteiligt sind.

Im Rahmen des Cholesterinstoffwechsels kommt der Leber große Bedeutung zu. Cholesterin kann aber in praktisch allen Organen des Körpers aus Acetyl-CoA über die Mevalonsäure synthetisiert werden. Der größte Anteil der Totalsynthese (97 %) findet in Leber, Dünndarm und Haut statt. Die Cholesterinsynthese in der Leber unterliegt beim Menschen der Kontrolle durch einen Rückkopplungsmechanismus und wird durch Nahrungscholesterin gehemmt, das die Synthese in den anderen Organen jedoch nicht beeinflußt. Eine Hemmung der Cholesterinsynthese erfolgt auch durch Gallensäuren, durch Schilddrüsenhormone und durch Östrogene, eine Steigerung durch fettfreie Ernährung und durch Insulinmangel. In der Leber erfolgt auch die Oxidation des Cholesterins zu Gallensäuren, die für die Emulgierung fetthaltiger Nahrung im Darm wichtig sind. Im Dünndarm erfolgt die Cholesterinsynthese in den Zellen der Krypten und wird durch die Gallensäuren gehemmt. Das Cholesterin wird wahrscheinlich vorwiegend im Darmepithel und im Serum verestert und zwar durch die Lecithincholesterinacyltransferase (LCAT), die in der Leber gebildet wird und Fettsäuren aus der ß-Position des Lecithins der HDL-Lipoproteinfraktion auf Cholesterin überträgt.

Das Cholesterin und seine Ester sind wichtige strukturelle Bestandteile von Zellen und Geweben, jedoch in einem für das jeweilige Organ typische Verhältnis, z.B. im Plasma 2/3 Cholesterinester, 1/3 freies Cholesterin, außerdem ist das Cholesterin Ausgangssubstanz bei der Synthese der Steroidhormone in Nebenniere, Hoden und Ovar und nimmt als Bestandteil der Lipoproteine am Fettransport im Organismus

teil. Der Serumcholesterinspiegel ist geschlechts- und altersabhängig und wird durch Ernährungsgewohnheiten stark beeinflußt. Akute Schwankungen treten im Verlauf des Tages mit höchsten Werten gegen zwölf Uhr und in Abhängigkeit von der Körperlage auf. Der Transport des Serumcholesterins erfolgt vorwiegend in ß-, weniger in α - und prä-ß-Lipoproteinen. Selbst bei Zufuhr großer Mengen exogenen Cholesterins stammen maximal 40 % des Cholesterins, das sich in der Zirkulation befindet, aus der Nahrung und 60 % aus der endogenen Synthese, denn die Kapazität zur Cholesterinresorption ist begrenzt.

Im Gegensatz zur Synthese sind Abbau und Ausscheidung von Cholesterin der Leber vorbehalten. Die Ausscheidung erfolgt über die Galle, die etwa 1 % Cholesterin in Form von gelösten, gallensauren Salzen enthält. Die Gallensäuren werden zum größten Teil im Ileum rückresorbiert und rezirkulieren in einem enterohepatischen Kreislauf. Ein Teil der konjugierten Gallensäuren wird im Dickdarm zu Koprosterin reduziert und mit den Faeces ausgeschieden.
Ein wichtiger Bestandteil der meisten Lipide sind die Fettsäuren, die beim Menschen 10 - 24 C-Atome enthalten. Ein kleiner Teil findet sich in Form freier Fettsäuren an Albumin gebunden im Plasma, der größte Teil liegt als Glycerinester (Tri-, Di-, und Monoglyceride), Phosphatide, Cholesterinester oder als Bestandteil der Sphingolipide vor. Im Stoffwechsel der Fettsäuren und Lipide nehmen Acetyl-CoA und die CoA-aktivierten Fettsäuren (Acyl-CoA) eine zentrale Position ein. Sie sind energiereiche und reaktionsbereite Thioester. Vom Acyl-CoA aus erfolgt Kettenverlängerung und Kettenverkürzung der Fettsäuren, die Bildung ungesättigter Fettsäuren und ihr Einbau in die verschiedenen Lipidfraktionen, die Fettsäureester enthalten. Im Wechselspiel mit Glucose gelten die Fettsäuren als wichtigstes energetisches Substrat der meisten Zellen und Gewebe und liefern 50 % - 90 % des Energiebedarfs im Nüchternzustand. Die freien Fettsäuren werden nach der Aufnahme in die Zellen sofort wieder

verestert oder abgebaut. Im Nüchterzustand stammen die freien Fettsäuren fast ausschließlich aus dem Fettgewebe. Wenigstens 50 % der Fettsäuren werden im Fettgewebe selbst durch extramitrochondriale Enzyme synthetisiert. Die Entspeicherung von Fett erfolgt durch Hydrolyse der Triglyceride zu Glycerin und Fettsäuren unter dem Einfluß einer hormonempfindlichen Lipase. Die freien Fettsäuren werden an das Blut abgegeben, an das Serumalbumin gebunden und gelangen dann zu den verbrauchenden Geweben, wo sie unter Energiegewinn oxidiert oder, in Gegenwart von Glucose, zu Triglyceriden resynthetisiert werden. Das freiwerdende Glycerin kann vom Fettgewebe nicht wieder verwertet werden, sondern wird an das Blut abgegeben und von anderen Organen aufgenommen. In der Leber wird ein großer Teil der freien Fettsäuren zur Synthese weiterer Lipide, besonders Phospholipiden, Cholesterin und Cholesterinester herangezogen, die anschließend als Lipoproteine wieder an das Blut abgegeben werden. Die Leber synthetisiert aber auch gesättigte und einfach ungesättigte Fettsäuren, vorwiegend aus Kohlehydraten, aber auch aus Aminosäuren und anderen, im Intermediärstoffwechsel anfallenden Substraten, insbesondere aus Acetyl-CoA und gibt sie an prä-ß-Lipoproteine gebunden an das Blut ab.

Die Regulation des Spiegels der freien Fettsäuren erfolgt im wesentlichen durch Beeinflussung ihrer Mobilisation durch nutritive, hormonelle und nervöse Faktoren. Bei Glucosemangel z.B. kommt es zu einer verstärkten Freisetzung von freien Fettsäuren, beim Vorhandensein von Glucose wird die Fettsäuremobilisation gehemmt. Hormone wie Adrenalin, Noradrenalin, ACTH, TSH, Schilddrüsenhormon, STH, Corticosteroide, Glucagon und Vasopressin stimulieren die Lipolyse entweder direkt oder indirekt. Die Lipolyse wird durch die Hormone über die Bildung von 3,5-Adenosinmonophosphat (zyklisches AMP) aktiviert, das unter dem Einfluß von Adenylzyklase aus ATP gebildet wird. Insulin dagegen führt zu einer Hemmung der Freisetzung von Fettsäuren aus dem Fettgewebe, die einerseits auf einer vermehrten intrazellulären Wiederveresterung der Fettsäuren, andererseits auf einer glucoseun-

abhängigen Blockierung der Triglyceridlipase beruht. Außerdem bewirkt Insulin eine erhöhte Aufnahme von freien Fettsäuren aus dem Blut in die Gewebe.
Das sympathische Nervensystem wirkt tonisierend auf die Lipolyse und beeinflußt den Effekt diätetischer und hormoneller Faktoren. Die freien Fettsäuren werden hauptsächlich von der Leber und der Muskulatur aufgenommen (je etwa 30 % des Fettsäurenumsatzes).
Die größte Fettfraktion im menschlichen Organismus bilden die Triglyceride. Sie sind meist gemischtsäurig, d.h. sie enthalten jeweils drei verschiedene Fettsäuren. Sie kommen in allen Geweben vor, hauptsächlich jedoch im Fettgewebe (~ 90 %), vorwiegend als Triglyceride der Ölsäure, Palmitin-, Linol- und Stearinsäure. Ihre wesentliche Aufgabe ist somit die eines Energiedepots. Die Serumtriglyceride spielen bei der direkten Energieversorgung von Zellen und Geweben im Gegensatz zu den freien Fettsäuren nur eine untergeordnete Rolle, denn das Schwergewicht des Triglyceridtransports im Blut ist nicht auf die energieverbrauchenden Gewebe, sondern auf das Fettgewebe hin gerichtet. Dabei wird die sich nur langsam ändernde Konzentration von Triglyceriden endogenen Ursprungs von Wellen alimentärer Triglyceride überlagert, die das Nahrungsfett zwischen Resorption und Ablagerung darstellen und normalerweise nach zwölfstündiger Nahrungskarenz abgeebbt sind.
Der größte Teil der endogenen Triglyceride wird im Fettgewebe und in der Leber gebildet, wobei die Triglyceridsynthese in der Leber durch Insulin direkt gesteuert werden kann. Da das Fettgewebe keine intakten Triglyceride freisetzt, kommt der Leber in der Regulation des Triglyceridspiegels eine wichtige Rolle zu. Das Ausmaß der endogenen Triglyceridsynthese ist abhängig von der Menge und der Art der zugeführten Nahrung. Der Triglyceridspiegel ist außerordentlich empfindlich gegenüber Manipulationen der Kalorienzufuhr. Die Fettsäuren der endogenen Triglyceride stammen en weder aus der Neosynthese aus Kohlenhydraten, Protein und mittelkettigen Fettsäuren oder aus dem Pool der freien

Fettsäuren oder der Chylomikronentriglyceridfettsäuren. Die Chylomikronentriglyceride können ebenso wie die Triglyceride der prä-ß-Lipoproteine von Leber, Fettgewebe und Muskulatur aufgenommen werden, wobei die Verteilung zwischen Leber und Fettgewebe vom Ernährungszustand abhängig ist (vorwiegend → Leber: im Nüchternzustand; vorwiegend → Fettgewebe: nach Nahrungsaufnahme).

Eine andere wichtige Lipidfraktion, die Lipoproteine, stammt größtenteils aus der Leber. Eine intestinale Neosynthese von Lipoproteinen wurde zwar nachgewiesen, ihr Ausmaß dürfte jedoch gering sein. Die Lipoproteine enthalten ein Gemisch von Lipiden und Proteinen in einem charakteristischen Verhältnis. Als Proteinanteile lassen sich durch immunologische und chemische Methoden drei Proteine (A,B,C) nachweisen, die wiederum aus verschiedenen Polypeptiden bestehen. Diese Apolipoproteine beeinflussen zusammen mit den Phosphatiden Struktur und Funktion der Plasmalipoproteine. Normalerweise findet sich das A-Apolipoprotein vorwiegend in α-(high-density-) Lipoproteinen, das B-Apolipoprotein in ß-(low-density-) Lipoproteinen. Alle drei Proteine kommen in prä-ß-Lipoproteinen und den Chylomikronen vor. Die α-Lipoproteine erfüllen eine wichtige Funktion im Rahmen des Lecithin-Acyl-Transferasesystems durch den Transport von Cholesterin vom Gewebe ins Plasma. Die ß-Lipoproteine enthalten beim Neugeborenen und Heranwachsenden alle Plasmalipide, die nicht in der α-Fraktion transportiert werden. Die prä-ß-Lipoproteine dienen als Vehikel der endogenen Plasmatriglyceride, die Chylomikronen als Vehikel der Nahrungstriglyceride.

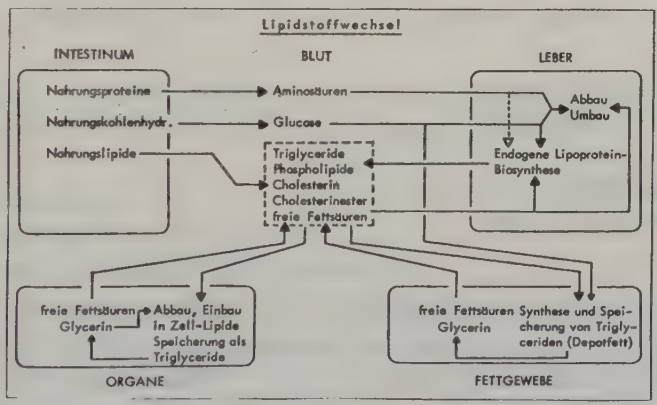
Im Stoffwechsel der Glycerinphosphatide nimmt die Phosphatidsäure eine wichtige Stellung ein. Durch ihre Dephosphorylierung zu einem L-,ß-Diglycerid und anschließende Reaktion mit Cytidinphosphocholin entsteht das Lecithin. Dieses relativ reichlich und ubiquitär vorkommende Glycerinphosphatid übernimmt vermutlich bei der Zellatmung eine wichtige Funktion, ist bei der Membranbildung von Bedeutung und kommt besonders reichlich im Nervengewebe vor.

Die mit der Nahrung aufgenommenen Lipide werden im Dünndarm mit Hilfe der Gallensäuren emulgiert, anschließend unter der Einwirkung von pankreatischen und intestinalen Lipasen zu Monoglyceriden, Fettsäuren, Glycerin und Cholesterin hydrolysiert. Die konjugierten Glyko- und Taurocholsäuren bilden wasserunlösliche Mizellen, die die unlöslichen Spaltprodukte im Inneren aufnehmen und dadurch transportfähig machen. Kurzkettige Fettsäuren (kleiner als C_{12}) erreichen die Leber direkt über die Pfortader. Der Großteil der resorbierten Lipide wird in Form von Chylomikronen (lipoproteinstabiliserte Teilchen von Mono-, Di- und Triglyceriden, Cholesterin, Cholesterinester und Phospholipiden, die im Darmepithel gebildet und über den Lymphweg in den großen Kreislauf und schließlich in die Leber gelangen) transportiert. Die Fettsäurenzusammensetzung der Chylomikronen entspricht weitgehend derjenigen der resorbierten Nahrungsfette, während Cholesterin und Phosphatidsäuren davon weitgehend unbeeinflußt bleiben. Die Verweildauer der Chylomikronen im Serum ist mit einer Halbwertszeit von 5 - 15 Minuten nur kurz. Markierte Fettsäuren der Chylomikronentriglyceride lassen sich rasch in den meisten Geweben nachweisen. Die Fettsäuren können in der Leber abgebaut und über aktiviertes Acetat im Zitronensäurezyklus zur Energiegewinnung verbrannt, zu Ketokörpern umgebaut oder zum Aufbau neuer Fettsäuren, Steroide oder Phospholipide verwendet werden. Der größte Teil der resorbierten Lipide wird in der Leber in Form von Phospholipiden gestapelt, die letztere zum Abtransport der Lipide in die peripheren Fettdepots benötigt.
Die Hydrolyse der Chylomikronentriglyceride erfolgt durch eine wahrscheinlich in den Kapillarwänden lokalisierte Lipoproteinlipase. Dieses Enzym wurde im Fettgewebe, in der Leber und im Intestinaltrakt nachgewiesen. Die Verteilung der Lipoproteinlipaseaktivität reguliert die Aufnahme von Triglyceridfettsäuren in die verschiedenen Gewebe. Eine Inaktivierung des Ferments erfolgt bei der Passage durch die Leber und die Lungen.

Insgesamt unterliegen die Lipiddepots einem ständigen Umsatz, insofern als einerseits eine permanente Lipidmobilisation, andererseits jedoch eine ständige Lipidablagerung stattfindet. Die scheinbare Konstanz der Lipiddepots ist lediglich das Ergebnis dieser beiden gegenläufigen Stoffwechselvorgänge, die durch Nahrungsaufnahme und Hormone leicht beeinflußbar sind.

Eine Übersicht über den Lipidstoffwechsel gibt die folgende Abbildung:

Abb. D



(BUDDECKE 1973)

Aus der Vielschichtigkeit und Beeinflußbarkeit der Regulationsvorgänge, die am Lipidstoffwechsel beteiligt sind, ergibt sich auch die relativ große Variationsbreite der Normalwerte für die Serumkonzentrationen der einzelnen Lipidfraktionen.

Normalwerte der einzelnen Lipidfraktionen für Kinder:

Gesamtlipide 500 - 800 mg/100 ml	Veresterte Fettsäuren bis 14 mMol/l
ß-Lipoproteide 230 - 500 mg/100 ml	Gesamtcholesterin 3,36 - 6,47 mMol/l
anorg. Phosphor 4,0 - 7,0 mg/100 ml	Verestertes Cholesterin 70 - 78 % des Gesamtchol.
Phosphatide 150 - 270 mg/100 ml	Freies Cholesterin 20 - 22 % des Gesamtchol.
Freie Fettsäuren 0,2 - 0,9 mMol/L	Gesamtglycerin 0,91 - 5,11 mMol/l
Triglyceride 0,91 - 5,11 mMol/l	

(SIEGENTHALER 1973; KEIDEL 1973; BUDDECKE 1973; Leistungsverzeichnis bioscientica, Biochemische Dienstleistungs-Gesellschaft mbH Ingelheim/Rhein Juni 1975)

2. Bestimmungsmethoden

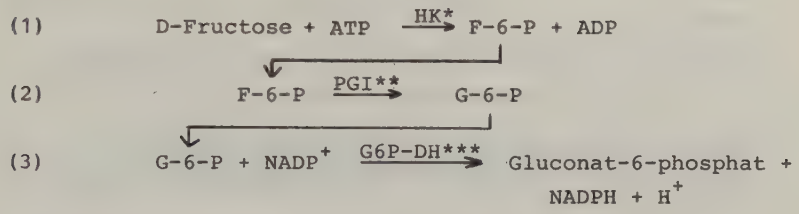
a) Die Konzentrationen der Fructose in Blut und Urin und die Konzentrationen der Glucose im Blut werden bestimmt nach:

Methoden der enzymatischen Analyse
Hrsg. v. Hans Ulrich BERGMEYER
unter Mitarbeit v. Karlfried GAWEHN
3. neubearbeitete und erweiterte Auflage
Weinheim/Bergstr.
Verlag: Chemie 1974

Bestimmung der D-Fructose

nach Erich BERNT und Hans Ulrich BERGMEYER

Prinzip:



Die NADPH-Zunahme, gemessen an der Extinktionsänderung bei 340 (334, 365) nm, ist der Fructosemenge proportional.

* Hexokinase
** Phosphoglucose-Isomerase
*** Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase

Optimale Meßbedingungen

Die Reaktionen verlaufen optimal bei pH = 7,5. Die Gleichgewichte der Reaktionen (1) und (3) liegen weit auf der rechten Seite. Das Gleichgewicht der Reaktion (2) ist bedeutungslos, da G-6-P sofort weiter reagiert. Alle drei Reaktionen verlaufen stöchiometrisch.

Notwendige Reagentien

1. Triäthanolamin-hydrochlorid
2. Natronlauge, 1N
3. Magnesiumsulfat, p.a., $MgSO_4 \cdot 7\ H_2O$

4. Adenosin-5-triphosphat, ATP
   als Dinatriumsalz ATP-$Na_2H_2 \cdot 3\ H_2O$
5. Nicotinamid-adenin-dinucleotid-phosphat, NADP
   als Dinatriumsalz NADP-Na_2H
6. Hexokinase, aus Hefe kristallisiert. Suspension in 3,2 M Ammoniumsulfat-Lösung; $\geq$ U/mg (25° C)
7. Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase, aus Hefe, Suspension in 3,2 M Ammoniumsulfatlösung; $\geq$ 140 U/mg (25° C)
8. Phosphoglucose-Isomerase, aus Hefe kristallisiert, Suspension in 3,2 M Ammoniumsulfatlösung; $\geq$ 350 U/mg (25° C)
9. Perchlorsäure, ca. 70 % (w/w), Dichte = 1,67

Reinheit der Enzympräparate

HK, G6P-DH und PGI dürfen nicht mehr als je 0,1 % NADPH-Oxydase, Gluconat-6-phosphat-Dehydrogenase und Phospho-gluco-Mutase enthalten. HK und G6P-DH dürfen außerdem höchstens je 0,1 % PGI und höchstens je 0,01 % Invertase (Saccharase) und Maltase enthalten. Die Prozentzahlen beziehen sich jeweils auf die spezifische Aktivität von HK und G6P-DH.

Herstellung der Lösungen

Alle Lösungen werden mit frisch bereitetem, doppelt destilliertem Wasser hergestellt.

I. Puffer/$MgSO_4$ (0,3M Triäthanolamin-Puffer, pH = 7,5; 3 mM $MgSO_4$):

   5,6 g Triäthanolamin-hydrochlorid und 740 mg $MgSO_4 \cdot 7\ H_2O$ in 50 ml Wasser lösen, mit ca 6,0 ml 1 N NaOH pH = 7,5 einstellen und mit Wasser ad 100 ml auffüllen.

II. Adenosin-5'-triphosphat/Nicotinamid-adenin-dinucleotid-phosphat (16 mM ATP; 12 mM NADP):

50 mg ATP-$Na_2H_2 \cdot 3\ H_2O$ und 50 mg NADP-Na_2H mit 5,0 ml Triäthanolamin-Puffer (Lösung I) lösen.

III. Hexokinase HK (1 mg Protein/ml):

Stammsuspension mit 3,2 M Ammoniumsulfat-Lösung verdünnen.

IV. Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase, G6P-DH (1 mg Protein/ml):

Stammsuspension mit 3,2 M Ammoniumsulfat-Lösung verdünnen.

V. Phosphoglucose-Isomerase, PGI (1 mg Protein/ml):

Stammsuspension mit 3,2 M Ammoniumsulfat-Lösung verdünnen.

VI. Perchlorsäure (ca. 1,0 M):

8,6 ml 70 proz. Perchlorsäure mit Wasser ad 100 ml verdünnen.

Haltbarkeit der Lösungen

Die Pufferlösung ist bei + 4° C ca. 4 Wochen haltbar. ATP/NADP-Lösung bei + 4° C lagern und frisch bereiten. Die Suspensionen von HK, G6P-DH und PGI ebenfalls bei + 4° C aufbewahren. Sie sind mindestens 12 Monate stabil.

Arbeitsweise

Das Blut wird vor der Bestimmung mit 1 M Perchlorsäure (Lösung VI) 1 + 1 enteiweißt. Die Bestimmung erfolgt jeweils direkt anschließend an die Blutentnahme.

Bestimmungsansatz

Meßstrahlung: 340 nm; Schichtdicke: 1 cm; Testvolumen: 2,96 ml; Raumtemperatur; Messung gegen Luft. Für jede Meßreihe wird ein Leerwert mit Wasser statt Probe angesetzt.

In die Küvette wird pipettiert:		Konzentration im Test
Puffer-Lösung (I)	2,50 ml	0,25 M Triäthanolamin 2,5 mM $MgSO_4$
Probe	0,20 ml	bis ca. 140 µM
ATP/NADP-Lösung (II)	0,20 ml	1,1 mM ATP 0,8 mM NADP
HK-Suspension (III)	0,02 ml	6,7 µg/ml; ≧ 1 U/ml

Es wird gemischt und die Extinktion E_1 abgelesen.

G6P-DH-Suspension (IV)	0,02 ml	6,7 µg/ml; ≧ 1 U/ml

Es wird gemischt und der Stillstand der Extinktion abgewartet (ca. 10 - 15 min.), andernfalls werden noch 5 weitere Ablesungen in 2-min.-Abständen durchgeführt und die Extinktion E_2 auf die Zeit der Zugabe von HK extrapoliert.

$(E_2 - E_1)_{\text{Probe}} - (E_2 - E_1)_{\text{Leerwert}} =$

$\Delta E_{\text{Glucose (+G-6-P)}}$.

PGI-Suspension (V)	0,02 ml	6,7 µg/ml; = 2,4 U/ml

Es wird gemischt und der Stillstand der Reaktion abgewartet (ca. 10 min.), Dann die Extinktion E_3 abgelesen.

$(E_3 - E_2)_{\text{Probe}} - (E_3 - E_2)_{\text{Leerwert}} =$

$\Delta E_{\text{Fructose (+ F-6-P)}}$.

Selbst hochgereinigte HK- und G6P-DH-Präparate können Spuren PGI enthalten. Dadurch beginnt bei Anwesenheit von Fructose bereits vor der PGI- Zugabe zum Testsystem ein langsamer Umsatz von F-6-P. Deshalb muß E_2 durch Extrapolation exakt ermittelt werden.

Berechnung

Die Reaktion verläuft unter den angegebenen Bedingungen stöchiometrisch. Für die Fructosekonzentration der Probe gilt folgende Beziehung, wenn $\Delta E_{\text{Fructose}}$ eingesetzt wird:

Meßstrahlung: 340 nm

$c = \Delta E \cdot 2{,}38 \cdot \text{mMol/l}$

Dieser Wert muß mit dem Faktor 2 multipliziert werden, weil die Probe enteiweißt wurde.

Die photometrischen Bestimmungen wurden mit Spektralphotometern der Firma Carl Zeiss, Nr. PM IV, Nr. PM Q III und Nr. M4 Q III durchgeführt.

b) Die Bestimmung der Lipide erfolgt aus dem Nüchternserum nach folgenden Methoden:

Gesamtlipide:	Biochemica Test Combination BOEHRINGER MANNHEIM GMBH
Gesamtcholesterin:	
Freies Cholesterin:	
Verestertes Cholesterin:	
Gesamtglycerin:	
ß-Lipoproteide:	
Phosphatide:	
anorg. Phosphor:	
Freie Fettsäuren:	ingotest BOEHRINGER INGELHEIM Diagnostika
Veresterte Fettsrn.:	

ERGEBNISSE

1) Beobachtung:

Alle untersuchten Kinder wiesen während der Beobachtungszeit keinerlei unerwünschte Nebenwirkungen auf. Bei den beiden Erwachsenen trat ca. 30 Minuten nach Versuchsbeginn starker Durchfall und Übelkeit, jedoch kein Erbrechen auf. Diese Symptome besserten sich im Laufe der nächsten Stunde und waren nach zwei weiteren Stunden wieder vollständig verschwunden.

Die Tabellen zeigen die nach oraler Applikation von 30 bzw. 100 g Fructose ermittelten Konzentrationen der Fructose in Blut und Urin und der Glucose im Blut.

In den Diagrammen werden die Konzentrationen der Fructose bzw. der Glucose (Ordinate) in Abhängigkeit von der Zeit (Abszisse) dargestellt.

2) Die Tabellen zeigen die aus den Nüchternserum ermittelten Werte für:

Gesamtlipide	Veresterte Fettsäuren
ß-Lipoproteide	Gesamtcholesterin
anorg. Phosphor	Verestertes Cholesterin
Phosphatide	Freies Cholesterin
Freie Fettsäuren	Gesamtglycerin

Tab. 2 Blutfructose- und Glucosekonzentrationen der beiden gesunden Erwachsenen

Zeit	15	30	45	60	90	120	150	180	210	240	min.
Patient											
R	0,29	0,59	0,68	0,57	0,38	0,16	0,07	0,06	0	0	mMol Fruct./l
R	5,49	6,14	5,05	4,77	4,89	3,29	3,32	3,32	4,47	4,36	mMol Gluc. /l
W	0,40	0,42	0,68	0,40	0,33	0,12	0,06	0,05	0	0	mMol Fruct./l
W	5,75	4,92	5,17	4,71	4,53	3,21	3,19	3,25	4,31	4,25	mMol Gluc. /l

Tab. 3 Blutfructose- und Glucosekonzentrationen und Konzentrationen der Fructose im Urin bei 2 Kindern mit Pfortaderhochdruck

Zeit	0	7	15	30	45	60	90	120	150	
Patient										
Nov. 1977										
Blut v. S.H.	0,009	0,219	0,571	0,952	0,928	0,990	0,557	0,195	0	mMol Fruct./l
Blut v. S.H.	3,53	4,01	4,74	5,19	5,09	4,97	4,74	3,98	3,38	mMol Gluc. /l
Urin v. S.H.	0,219					2,052		0,809		mMol Fruct./l
Juni 1978										
Blut v. S.H.	0	0,04	0,37	0,56	0,68	0,58	0,42	0,11	0	mMol Fruct./l
Blut v. S.H.	4,35	4,39	4,30	4,78	3,66	4,30	4,09	3,72	3,45	mMol Gluc. /l
Urin v. S.H.	0					2,21		2,86		mMol Fruct./l
Jan. 1978										
Blut v. A.G.	0	0,209	1,066	1,410	1,333	1,095	0,381	0,248	0,105	mMol Fruct./l
Blut v. A.G.	4,07	4,86	5,71	5,56	5,29	5,26	5,02	3,86	4,25	mMol Gluc. /l
Urin v. A.G.	0,087					2,110		2,061		mMol Fruct./l

Tab. 4 Blutfructose- und Glucosekonzentrationen und Konzentrationen der Fructose im Urin bei 5 stoffwechselgesunden Kindern

Zeit	0	7	15	30	45	60	90	120	150	min.
Patient										
Blut v. V.	0		0,057	0,062	0,343	0,080	0,076	0,162		mMol Fruct./l
Blut v. V.	4,15		4,29	4,49	5,92	5,43	5,18	4,11		mMol Gluc. /l
Urin v. V.	0					2,14		2,24		mMol Fruct./l
Blut v. A.	0	0,095	0,209	0,248	0,162	0,114	0,086	0	0	mMol Fruct./l
Blut v. A.	3,70	4,61	5,05	4,43	4,62	5,24	4,33	4,49	4,54	mMol Gluc. /l
Urin v. A.	0					1,937		0,243		mMol Fruct./l
Blut v. M.	0	0,480	0,095	0,248	0,190	0,143	0,238	0	0	mMol Fruct./l
Blut v. M.	3,80	4,13	3,93	4,15	3,69	3,95	3,65	3,93	3,73	mMol Gluc. /l
Urin v. M.	0,057					0,614		0,386		mMol Fruct./l
Blut v. L.	0,019	0,143	0,167	0,376	0,381	0,190	0,048	0,024	0	mMol Fruct./l
Blut v. L.	4,64	4,90	4,98	5,57	5,34	4,83	5,21	4,81	4,30	mMol Gluc. /l
Urin v. L.	0,099					2,447		1,238		mMol Fruct./l
Blut v. G.	0		0	0,204	0,191	0,257	0,238	0,095		mMol Fruct./l
Blut v. G.	5,07		5,07	5,45	5,81	5,56	5,32	4,44		mMol Gluc. /l

Tab. 5 Blutfructose- und Glucosekonzentrationen und Konzentrationen der Fructose im Urin bei Kindern mit mesenterico-cavalem Shunt

Bei den ersten beiden Kindern (Stefanie und Josefine, April 1977), bei denen der Fructosetoleranztest durchgeführt wurde, konnte keine Fructose in Blut und Urin nachgewiesen werden. Die Konzentration der Glucose im Blut wurde in diesen beiden Fällen nicht bestimmt.

Zeit	0	7	15	30	45	60	75	90	120	150	min.
Patient											
Sept. 1977											
Blut v. H.W.	0	-	0	0	0	0	-	0,27	0	-	mMol Fr./l
Blut v. H.W.	4,27	-	4,59	5,54	6,99	5,69	-	4,26	4,45	-	mMol Gl./l
Urin v. H.W.	0					1,48			2,29		mMol Fr./l
April 1978											
Blut v. H.W.	0	-	0,56	0,73	0,90	0,86	0,72	0,59	2,77	0,39	mMol Fr./l
Blut v. H.W.	4,34	-	4,73	5,04	4,88	5,09	4,21	4,45	4,59	4,42	mMol Gl./l
Urin v. H.W.	0,05					0,12			1,57		mMol Fr./l
Sept. 1977											
Blut v. M.S.	0	-	0	0,14	0	0	-	0,82	0,71	-	mMol Fr./l
Blut v. M.S.	4,49	-	4,98	6,01	5,23	4,13	-	5,03	4,54	-	mMol Gl./l
Urin v. M.S.	0					-			2,47		mMol Fr./l

Fortsetzung Tab. 5

Zeit	0	7	15	30	45	60	90	120	150	180	min.
Patient											
Juli 1978											
Blut v. S.K.	0	0,52	1,56	2,76	2,28	2,16	1,63	0,57	0,22	0,04	mMol Fruct./l
Blut v. S.K.	3,59	4,27	3,97	4,51	4,34	4,26	3,43	3,40	3,26	3,49	mMol Gluc. /l
Urin v. S.K.	Die Fructosekonzentrationen im Urin konnten hier nicht bestimmt werden, da das Gerät, mit dem die Messungen durchgeführt werden, defekt war.										

Zeit	0	7	15	30	45	60	75	90	120	150	180	min.
Patient												
April 1979												
Blut v. C.D.	0	0,86	1,76	1,61	1,56	0,73	0,71	0,60	0,25	0,07	0,01	mMol Fruct./l
Blut v. C.D.	3,64	3,50	4,78	4,94	4,97	3,99	4,30	4,63	4,03	3,19	3,65	mMol Gluc. /l
Urin v. C.D.	0,11					4,24			5,44		1,16	mMol Fruct./l
April 1979												
Blut v. M.S.	0						0,36	0,50	0,42	0,05	0,01	mMol Fruct./l
Blut v. M.S.	4,31							5,27	5,42	4,11	3,96	mMol Gluc. /l
Urin v. M.S.	0,06					6,47			4,71		0,16	mMol Fruct./l

Die Werte für 7, 15, 30, 45 und 60 Minuten der Fructose- und Glucosekonzentrationen im Blut konnten bei M. nicht bestimmt werden, da die Braunüle nicht mehr durchgängig war und das Legen einer neuen Braunüle erst nach mehreren Versuchen glückte.

Fortsetzung Tab. 5

Zeit	0	7	15	30	45	60	90	120	150	180	min.	
Patient												
Febr. 1980												
Blut v. C.H.	0,19	0,38	0,38	0,38	0,38	1,32	0,89	0,71	0,54	0,32	mMol Fruct./l	
Blut v. C.H.	4,50	4,60	4,35	4,13	5,24	5,49	5,31	4,81	4,06	4,99	mMol Gluc. /l	
Urin v. C.H.	0					2,28		2,25			mMol Fruct./l	
März 1980												
Blut v. G.S.	0	0,20	0,18	0,16	0,15	0,18	0,35	0,58	0,51	0,35	mMol Fruct./l	
Blut v. G.S.	4,34	4,64	4,60	4,53	4,63	4,47	4,81	4,33	4,25	4,25	mMol Gluc. /l	
Urin v. G.S.	0,28					1,60		1,71			mMol Fruct./l	

Tab. 6 Ergebnisse der Lipidbestimmungen bei Kindern mit mes.-cav. Shunt

Patient	FFS (mMol/l)	VFS (mMol/l)	anorg. Ph. (mg/100 ml)	Phosphatide (mg/100 ml)
H.W. (Sept. 1977)	0,39	10,51	1,42	275
H.W. (April 1978)	0,31	12,62	1,13	173
M.S. (Sept. 1977)	0,65	14,95	1,68	362
S.K. (Juli 1978)	0,66	6,75	1,61	242
S.K. (August 1976)*	0,32	8,88	1,64	307
M.S. (April 1979)	0,15	5,46	2,10	321
S.K. (April 1977)	0,85	10,98	1,89	239
J.H. (April 1977)	0,65	9,36	2,22	297

* Das Blut für diese Bestimmungen wurde kurz vor der Operation (Anlage des mes.-cav. Shunts) abgenommen.

Tab. 7 Ergebnisse der Lipidbestimmungen bei Kindern mit Pfortaderhochdruck

Patient	FFS (mMol/l)	VFS (mMol/l)	anorg. Ph. (mg/100 ml)	Phosphatide (mg/100 ml)
S.H. (Nov. 1977)	0,44	7,09	1,71	222
S.H. (Juni 1978)	0,22	7,49	1,74	242
A.G. (Jan. 1978)	0,45	5,12	2,08	309

Fortsetzung Tab. 6

Patient	Ges.Lip. (mg/100 ml)	ß-Lipopr. (mg/100 ml)	Ges.Chol. (mMol/l)	Fr.Chol.(mMol/l)
H.W. (Sept. 1977)	756	402	6,05	1,33
H.W. (April 1978)	699	343	6,23	1,37
M.S. (Sept. 1977)	1036	383	6,85	1,87
S.K. (Juli 1978)	585	189	4,72	1,05
S.K. (August 1976) *	804	776	5,42	z.w.S.
M.S. (April 1979)	927	445	8,99	1,37
S.K. (April 1977)	476	213	5,72	1,31
J.H. (April 1977)	727	279	5,35	1,38

z.w.S. = zu wenig Serum

Fortsetzung Tab. 7

Patient	Ges.Lip. (mg/100 ml)	ß-Lipopr. (mg/100 ml)	Ges.Chol (mMol/l)	Fr.Chol.(mMol/l)
S.H. (Nov. 1977)	891	260	4,37	z.w.S.
S.H. (Juni 1978)	571	251	3,74	0,83
A.G. (Jan. 1978)	1382	307	4,41	1,47

Fortsetzung Tab. 6

Patient	Verest.Chol. (mMol/l)	Ges.Glyc. (mMol./l)	Triglyc. (mMol./l)
H.W. (Sept. 1977)	4,72	0,89	0,71
H.W. (April 1978)	4,86	1,13	0,72
M.S. (Sept. 1977)	4,98	1,38	1,15
S.K. (Juli 1978)	3,67	0,89	0,62
S.K. (August 1976)*	z.w.S.	0,93	z.w.S.
M.S. (April 1979)	7,62	1,57	1,47
S.K. (April 1977)	4,41	0,76	0,48
J.H. (April 1977)	3,97	1,56	1,32

Fortsetzung Tab. 7

Patient	Verest.Chol. (mMol/l)	Ges.Glyc. (mMol./l)	Triglyc. (mMol./l)
S.H. (Nov. 1977)	z.w.S.	0,42	0,17
S.H. (Juni 1978)	2,91	0,67	0,50
A.G. (Jan. 1978)	2,94	0,83	0,50

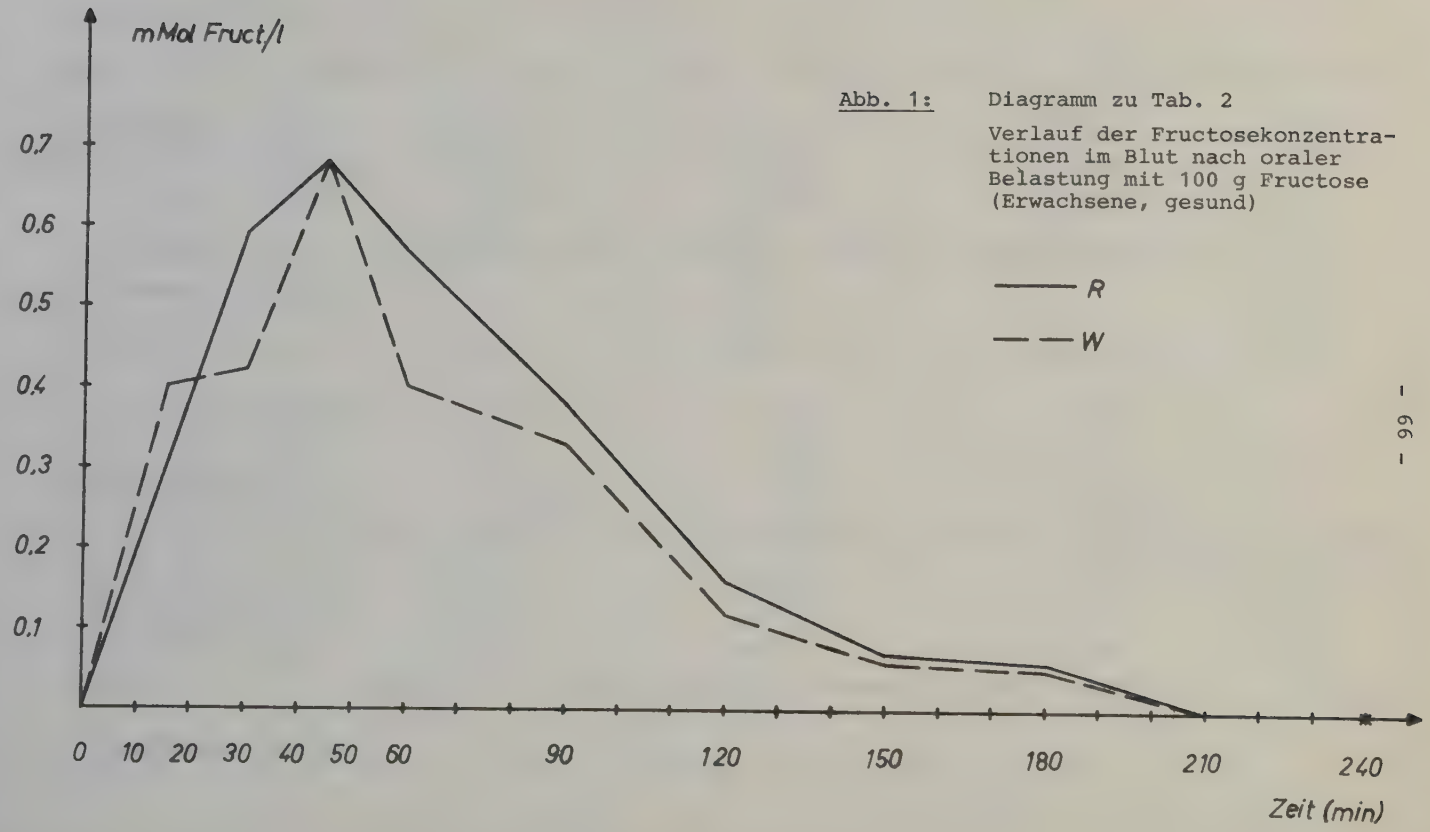


Abb. 1: Diagramm zu Tab. 2

Verlauf der Fructosekonzentrationen im Blut nach oraler Belastung mit 100 g Fructose (Erwachsene, gesund)

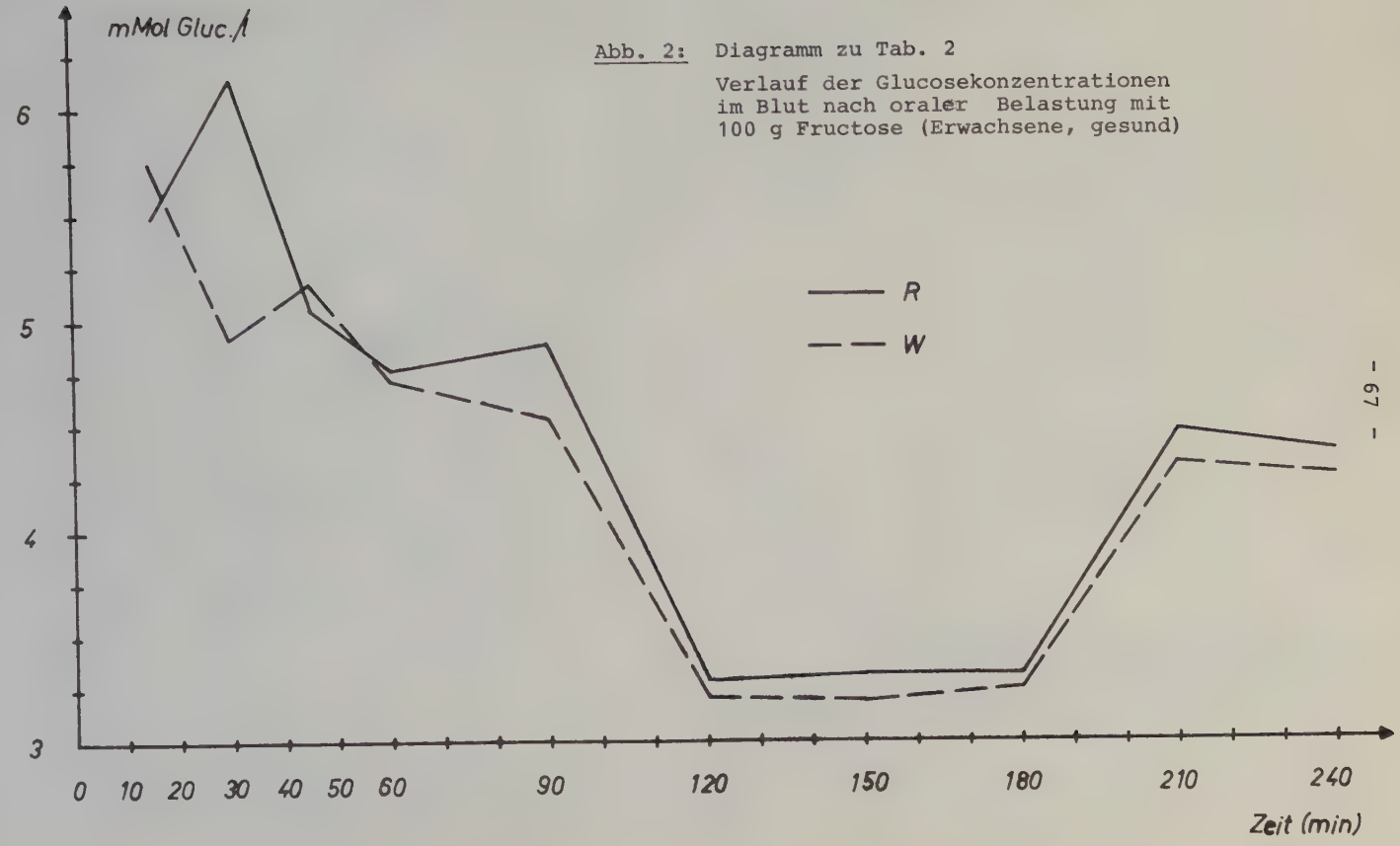


Abb. 2: Diagramm zu Tab. 2

Verlauf der Glucosekonzentrationen im Blut nach oraler Belastung mit 100 g Fructose (Erwachsene, gesund)

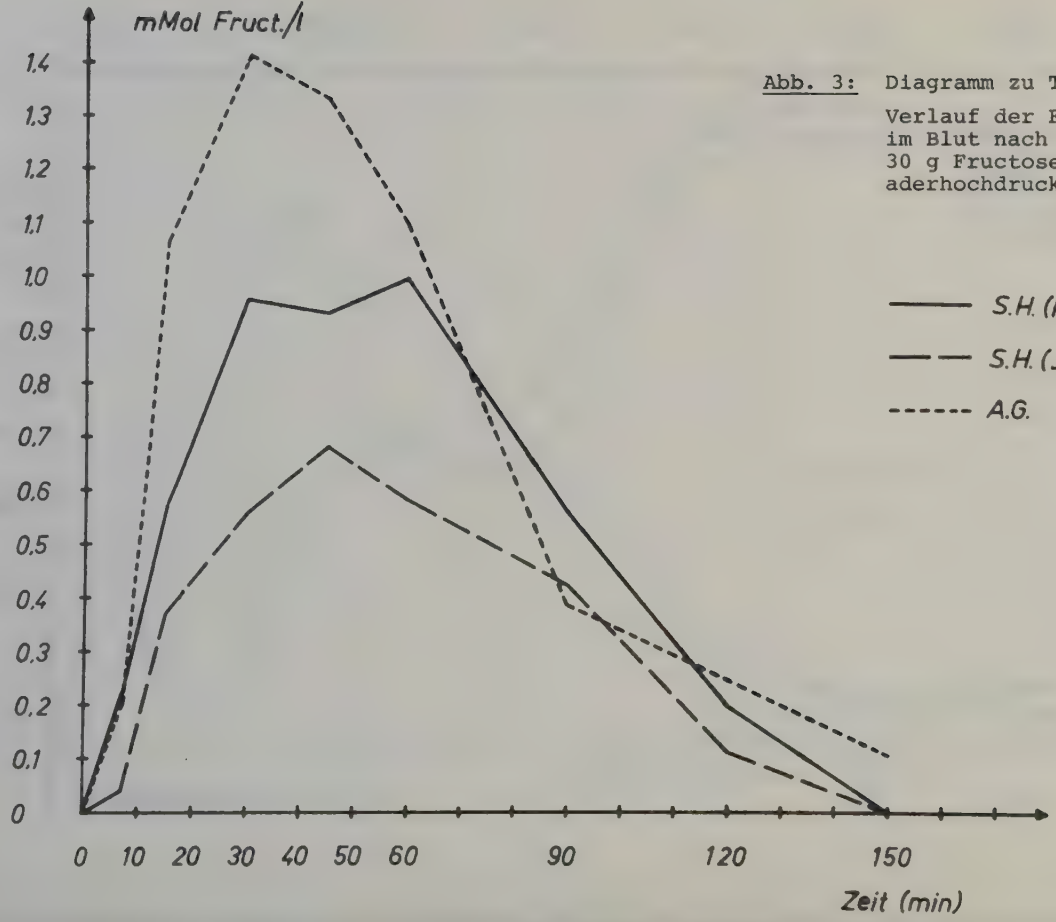


Abb. 3: Diagramm zu Tab. 3

Verlauf der Fructosekonzentrationen im Blut nach oraler Belastung mit 30 g Fructose (Kinder mit Pfortaderhochdruck)

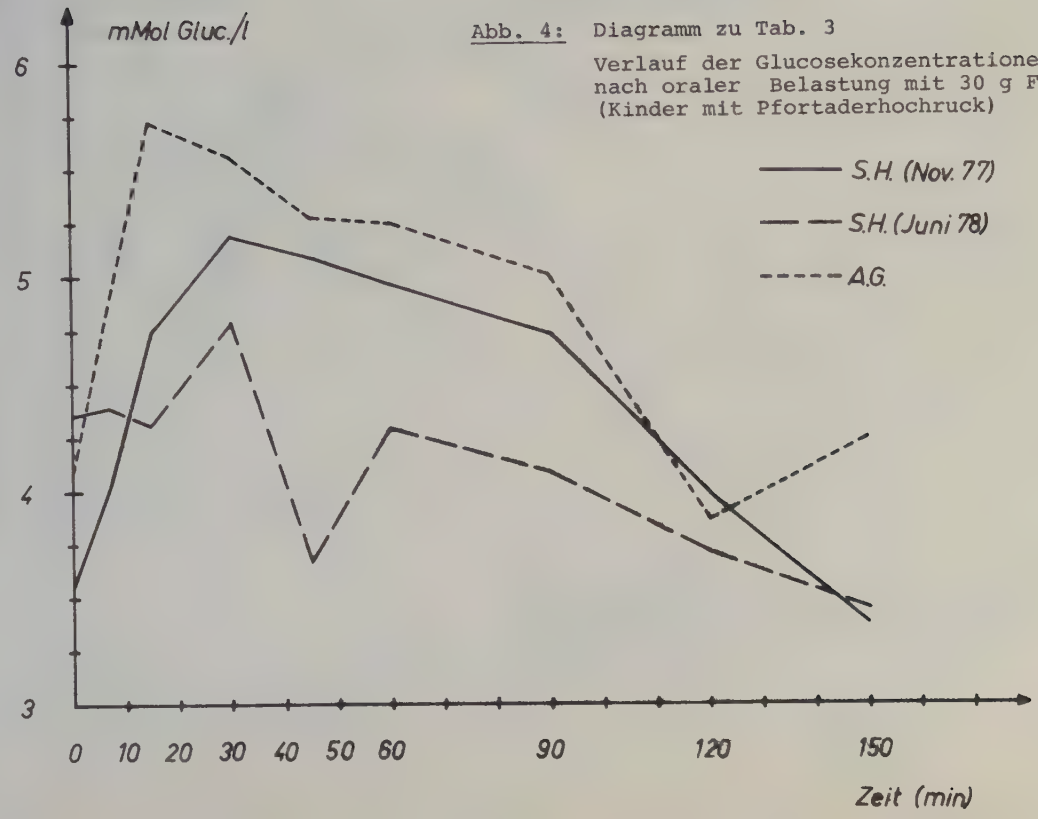


Abb. 4: Diagramm zu Tab. 3

Verlauf der Glucosekonzentrationen im Blut nach oraler Belastung mit 30 g Fructose (Kinder mit Pfortaderhochruck)

Abb. 5: Diagramm zu Tab. 4

Verlauf der Fructosekonzentrationen im Blut nach oraler Belastung mit 30 g Fructose (Kinder, gesund)

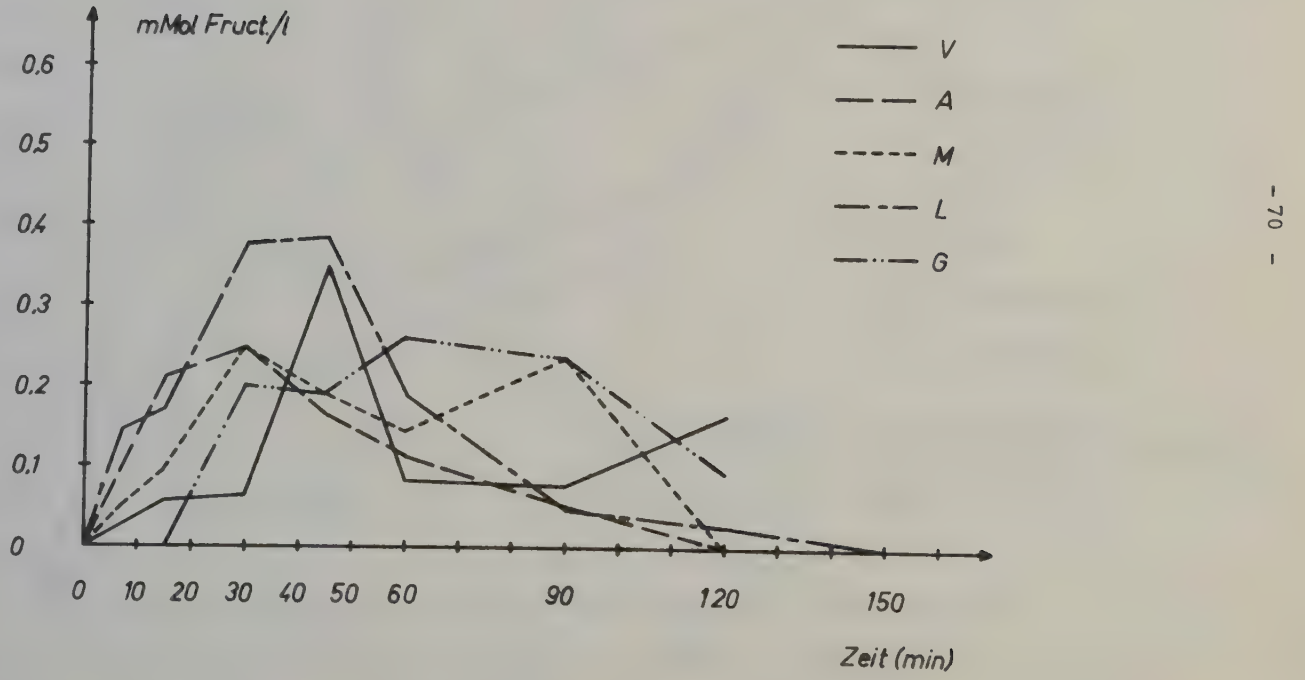
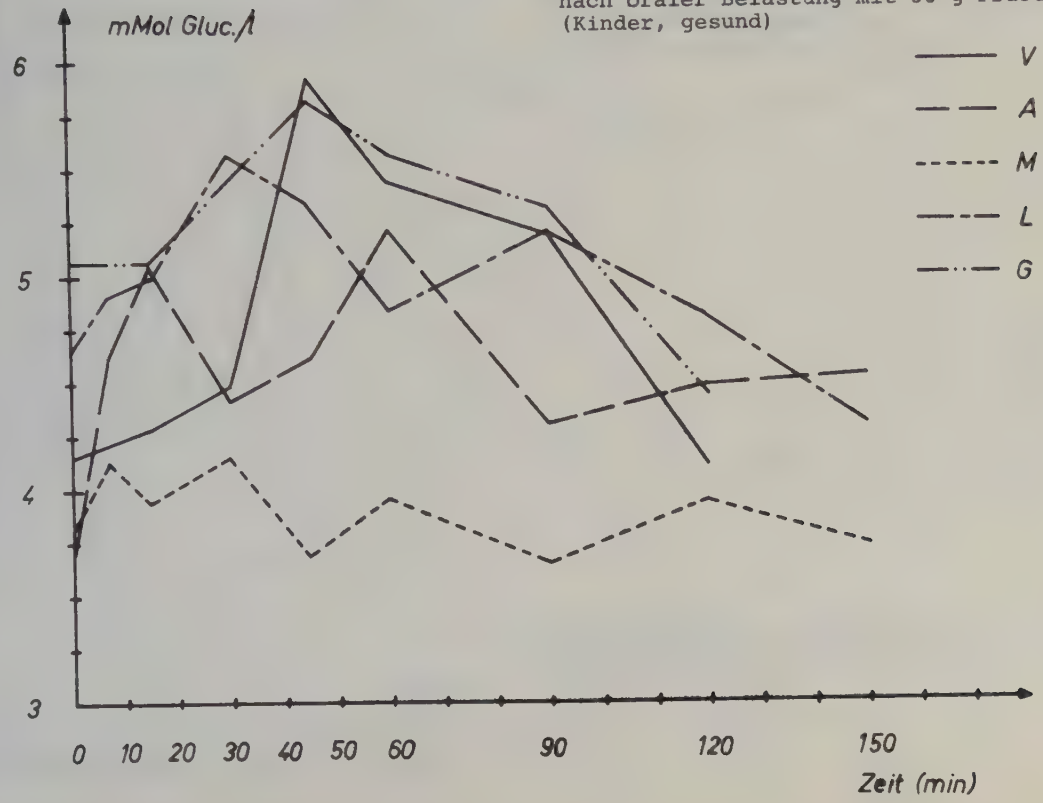


Abb. 6: Diagramm zu Tab. 4

Verlauf der Glucosekonzentrationen im Blut nach oraler Belastung mit 30 g Fructose (Kinder, gesund)



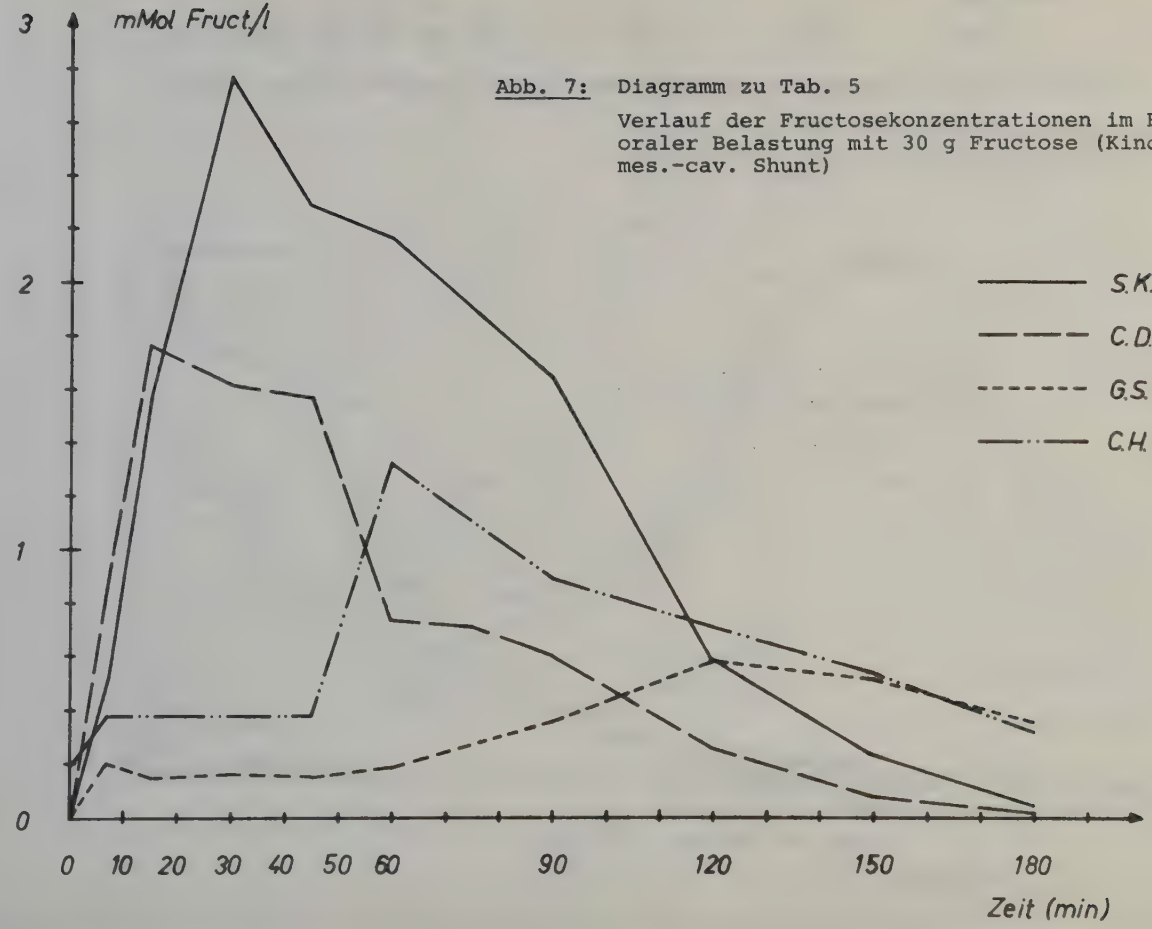


Abb. 7: Diagramm zu Tab. 5

Verlauf der Fructosekonzentrationen im Blut nach oraler Belastung mit 30 g Fructose (Kinder mit mes.-cav. Shunt)

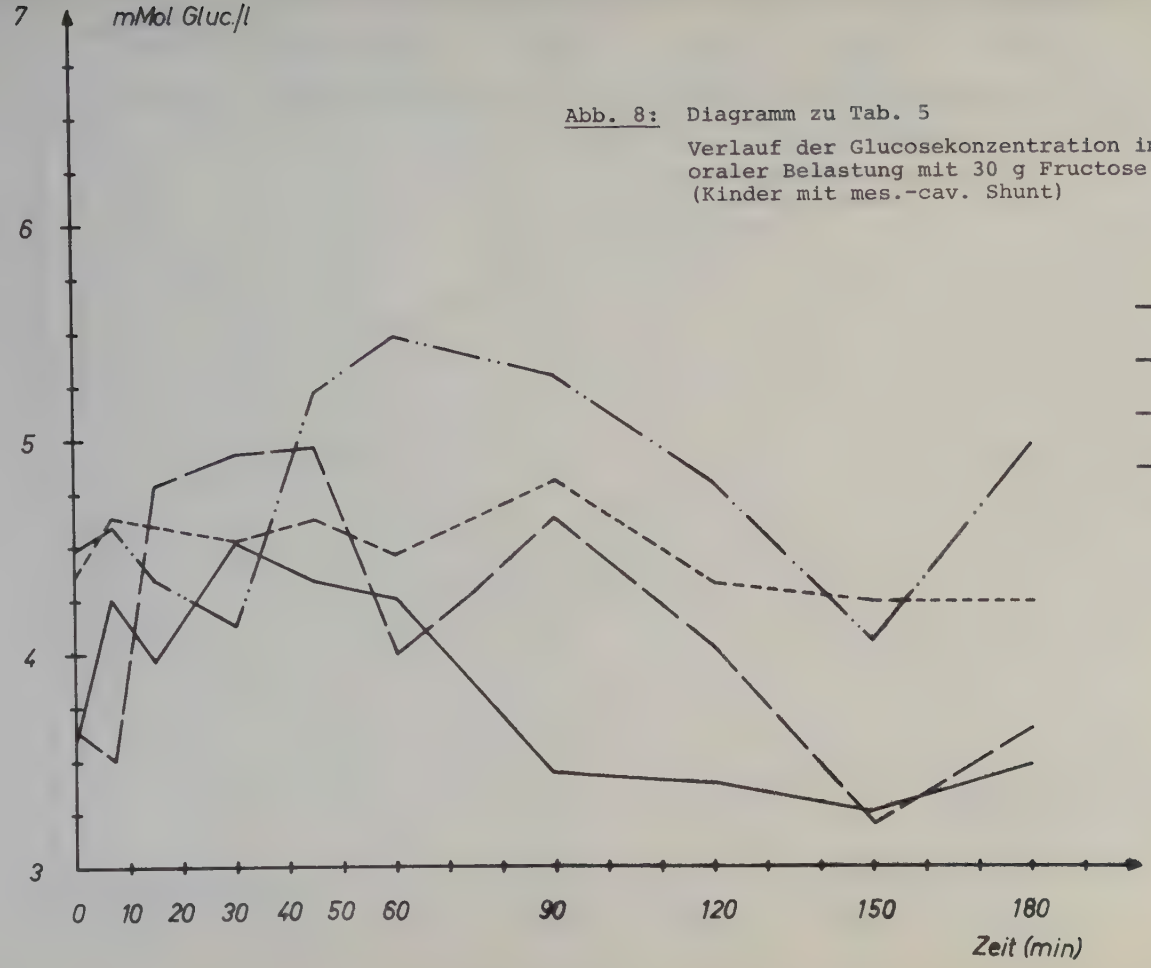


Abb. 8: Diagramm zu Tab. 5

Verlauf der Glucosekonzentration im Blut nach oraler Belastung mit 30 g Fructose (Kinder mit mes.-cav. Shunt)

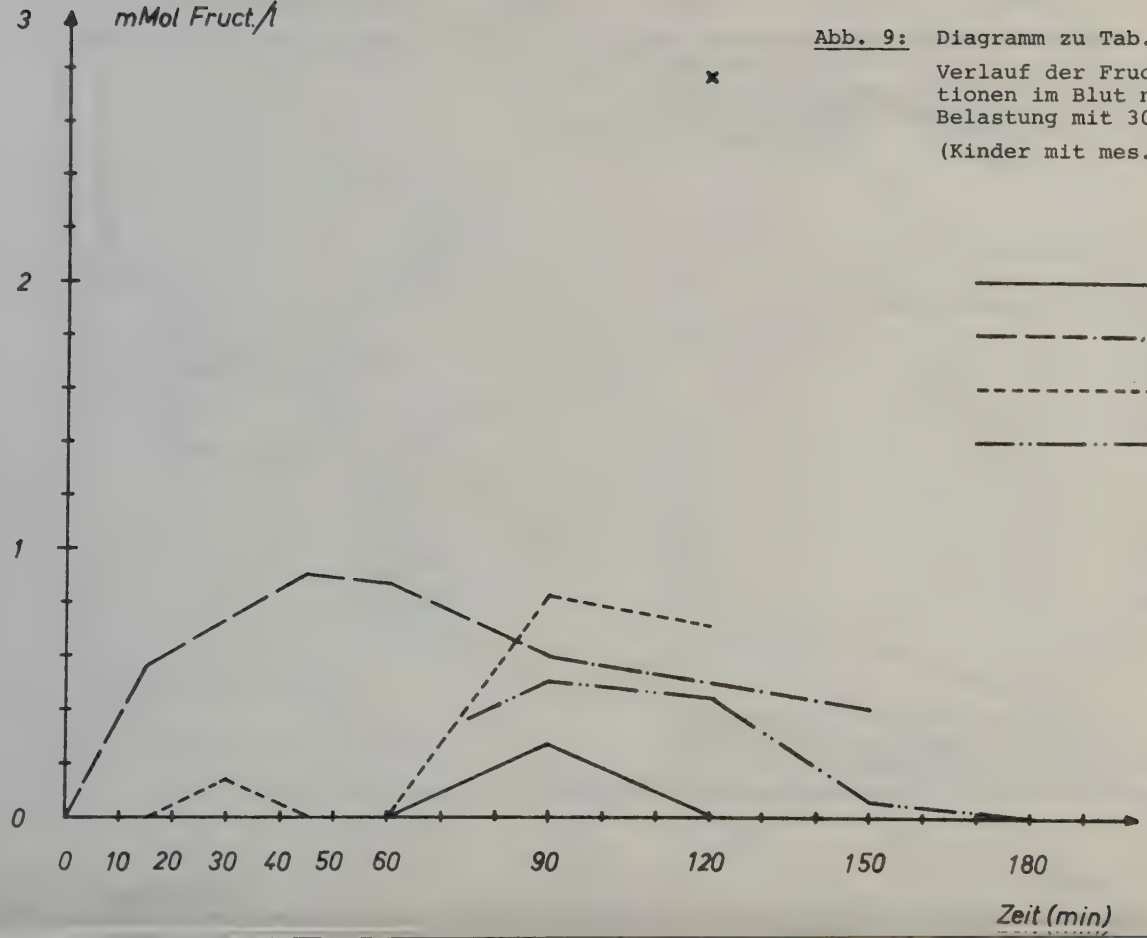


Abb. 9: Diagramm zu Tab. 5

Verlauf der Fructosekonzentrationen im Blut nach oraler Belastung mit 30 g Fructose

(Kinder mit mes.-cav. Shunt)

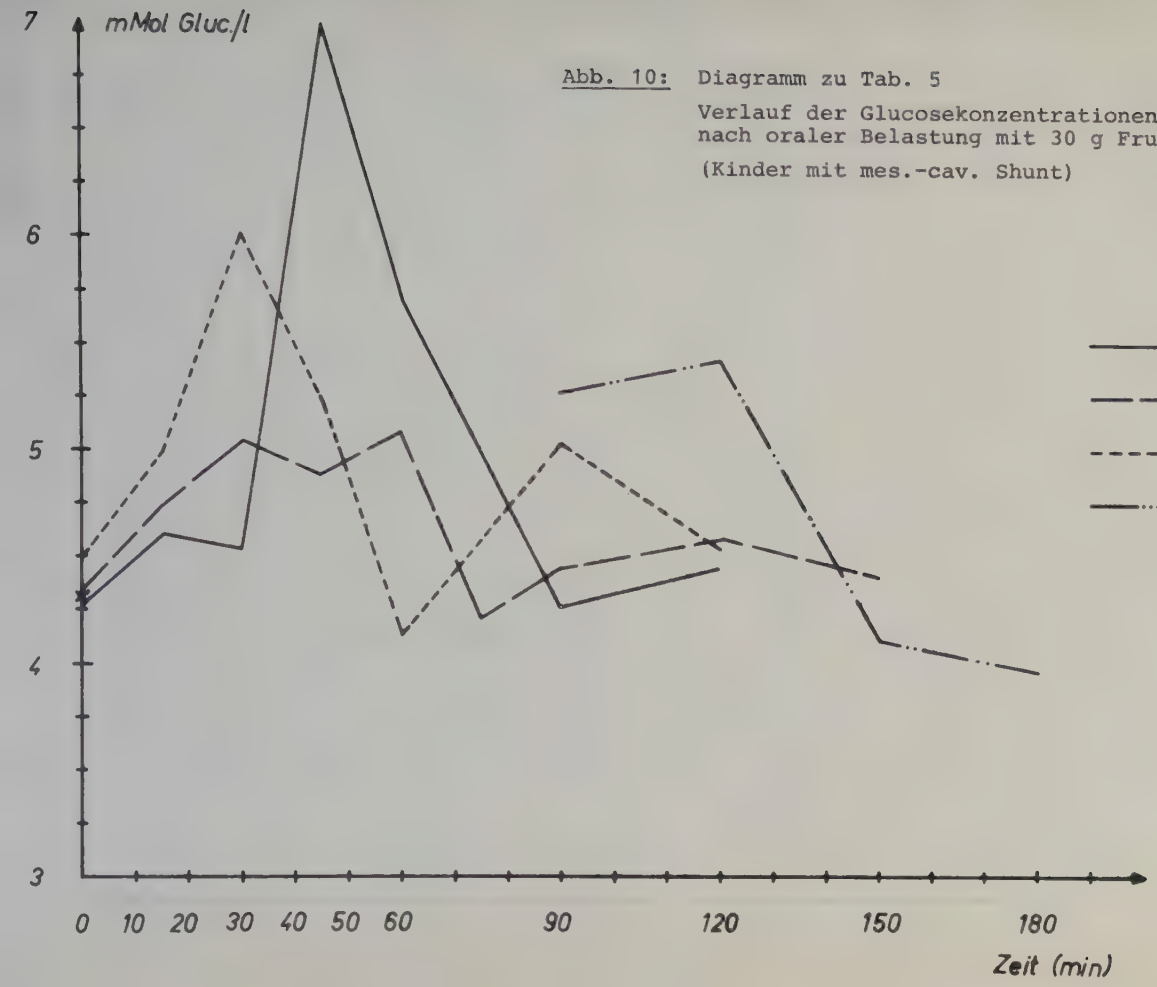
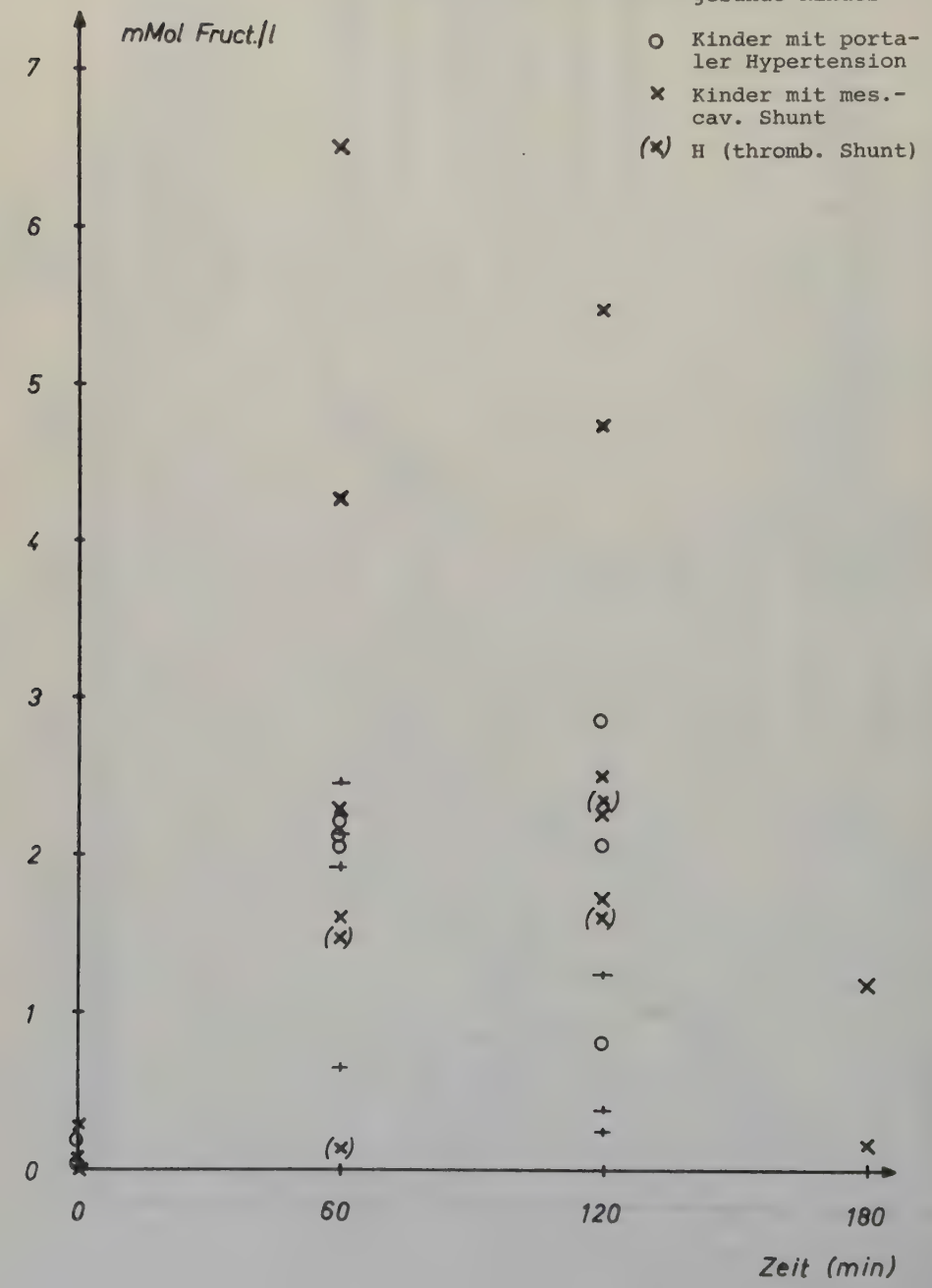


Abb. 10: Diagramm zu Tab. 5

Verlauf der Glucosekonzentrationen im Blut nach oraler Belastung mit 30 g Fructose

(Kinder mit mes.-cav. Shunt)

Abb.11: Fructosekonzentrationen im Urin nach oraler Belastung mit 30 g Fructose



DISKUSSION

I) Fructose als Testsubstanz in der Diagnostik von Leber-erkrankungen und von Kollateralkreisläufen bei Leber-krankheiten in der Literatur

1938 untersuchte STEWART die Höhe der Fructosespiegel im venösen Blut nach oraler Gabe von Fructose bei Patienten mit einem Leberleiden. Er fand, daß dieser Fructosetoleranz-test sich gut dazu eignet, das Ausmaß einer Leberschädigung festzustellen. Die meisten der Patienten, bei denen eine Leberkrankheit vermutet wurde, hatten eine Stunde nach Ein-nahme von 50 g Fructose eine Konzentration von mehr als 20 mg Fructose/100 ml Blut, während bei den Kontrollpersonen die Fructosespiegel unter 20 mg/100 ml lagen.

Aufgrund der Beobachtungen von SMITH (1953) ist es jedoch wahrscheinlicher, daß zumindest ein Teil der hohen Blut-fructosekonzentrationen, die bei Patienten mit einer Leber-krankheit gefunden wurden, durch spontan entstandene portosystemische Kollateralen hervorgerufen wurde und weniger durch die Leberinsuffizienz.

Der erste Hinweis, den Fructosetest zur Abschätzung der Kollateralzirkulation bei Leberkrankheiten einzusetzen, stammt von MARTIN und BYRANT (1962). Zunächst wurde in Kontrolluntersuchungen an gesunden Hunden die Menge an Fructose bestimmt, die notwendig war, um eine geringe Fructo-surie auszulösen. Dann erhielten 10 Hunde nach 12-stündigem Fasten 25 ml Wasser/kg Körpergewicht über eine Magensonde. Eine Stunde später wurden Urin- und Blutproben genommen, anschließend die Fructose in 200 ml Wasser verabreicht. Blut und Urin wurden jeweils nach 30, 60 und 90 Minuten auf Fructose untersucht. Nach der Anlage eines portocavalen End-zu-Seit-Shunts wurde der Fructosetest bei den Hunden 7 - 14 Tage später wiederholt. Außerdem wurde ein partieller Verschluß des Shunts durch Ligatur der Pfortader über eine

Sonde mit einem Durchmesser von 2 mm simuliert und der Test erneut durchgeführt. Die Blutfructosespiegel waren nach der Shuntoperation 2 - 3 mal höher als vor der Operation. Der partielle Verschluß des Shunts hatte eine Rückkehr der Fructosespiegel zu den präoperativen Werten zu Folge. Die Fructoseausscheidung im Urin verlief parallel zur Höhe der Blutfructosespiegel. Weiterhin wurde der Fructosetoleranztest mit 30 g Fructose in 200 ml Wasser bei 5 Kindern nach 6-stündigem Fasten angewandt. In allen Fällen kam es nach einem portosystemischen Shunt zu einem deutlichen Anwachsen der Fructosurie. Bei einem Kind trat ein Jahr später eine gastrointestinale Blutung auf, beim Fructosetoleranztest zeigte sich keine Fructosurie und bei der Operation wurde ein Verschluß des Shunts vorgefunden.

Bei entsprechenden Untersuchungen mit 50 - 70 g Fructose an Erwachsenen konnte bei 3 Patienten mit einem portocavalen Shunt wesentlich mehr Fructose im Urin nachgewiesen werden als bei 7 anderen Patienten mit gesichertem Pfortaderhochdruck und Ösophagusvarizen. Die Fructoseausscheidung war nach 2 Stunden praktisch beendet. Bei 1 Patienten entwickelte sich 8 Monate nach der Shuntoperation ein Aszites und es kam zu Hämatemesis. Im Fructosetoleranztest war die Menge der im Urin ausgeschiedenen Fructose beträchtlich zurückgegangen. Durch Splenoportographie wurde die Vermutung, daß der Shunt thrombosiert war, bestätigt. Die Blutfructosekonzentrationen waren bei den Patienten mit einem Shunt höher als bei den Patienten mit Pfortaderhochdruck, bei denen oft eine normale oder fast normale Fructosetoleranz gefunden wurde.

KIRSH (1964) bestimmte die Blut- und Urinfructosekonzentrationen in 30 minütigen Abständen 90 Minuten lang nach Einnahme von 1 g Fructose/kg Körpergewicht in 500 ml Wasser bei 33 Patienten, die an Leberzirrhose und Aszites oder Ösophagusvarizen litten. Die Bestimmungen erfolgten vor und nach einer portocavalen Shuntoperation. Die präoperative Menge der Fructose, die im Urin ausgeschieden wurde, war erheblich niedriger als jene, die bei den Patienten mit offener

portocavaler Anastomose gefunden wurde. Von Patienten mit schwerer Leberschädigung wurde z.T. so viel Fructose über den Urin ausgeschieden wie von Patienten mit einem offenen portocavalen Shunt, was zu falsch positiven Ergebnissen in der Frage nach der Funktionstüchtigkeit einer Anastomose führen kann. Bei den Patienten mit thrombosiertem Shunt wurde weniger Fructose im Urin gefunden als bei den Patienten mit offenem Shunt. Beachtenswert ist, daß von KIRSH kein wesentlicher Unterschied in den Blutfructosekonzentrationen prägegenüber postoperativ beobachtet werden konnte. Auch die Blutfructosespiegel bei offenem gegenüber demjenigen bei thrombosiertem Shunt differierte kaum. Hierfür bieten die Autoren keine Erklärung. Außer gelegentlichem Durchfall oder Erbrechen traten keine ernsteren Nebenwirkungen auf. Die Grenzen des Testes liegen nach KIRSH in seiner Anwendbarkeit in Notsituationen, wenn die Bestimmung der genauen Ursache einer Gastrointestinalblutung wichtig ist oder bei Vorliegen eines Ileus, wenn die Resorption der Fructose und dadurch auch die Auswertung des Tests unsicher ist.
1969 schlägt GRACE den Fructosetoleranztest als Ersatz für den bisher oft benutzten Ammoniumzitrattoleranztest vor zur Bewertung der Schwere von Leberkrankheiten, die sich in portaler Hypertension und einer Kollateralzirkulation bei Patienten mit Zirrhose manifestieren. Der Fructosetoleranztest wurde bei 23 Patienten mit Leberzirrhose (5 davon hatten bereits einen portocavalen End-zu-Seit-Shunt) und bei 5 gesunden Personen durchgeführt. Die Patienten nahmen nach ca. 12 stündigem Fasten 1g Fructose/kg KG in 240 ml Wasser ein. Die Konzentration der Fructose im venösen Blut wurde eine Stunde lang nach Einnahme der Fructose alle 15 Minuten bestimmt. Außer einem leichten Durchfall in 2 Fällen traten keine unerwünschten Nebenwirkungen auf. GRACE konnte keinen signifikanten Unterschied zwischen den gesunden Personen und den Patienten mit einer beginnenden Leberzirrhose finden. Auch die Leberfunktionsproben mit Bilirubin, Albumin und SGOT und das Vorhandensein von Ösophagusvarizen, die durch Bariumkontrastdarstellungen verifiziert

worden sind, zeigten keine signifikante Korrelation zum Fructosetoleranztest. Dem gegenüber war der Unterschied zwischen den Normalpersonenen und den Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose hoch signifikant. Der Fructosetoleranztest erwies sich ebenso wie der Ammoniumzitrattoleranztest als unzureichend, um Patienten mit einem operativ geschaffenen portocavalen Shunt von anderen Zirrhosepatienten zu unterscheiden.

II) Das Verhalten der Fructose- und Glucosekonzentrationen im venösen Blut nach oraler Verabreichung von Fructose im Test

a) Test bei gesunden Erwachsenen

Nach oraler Verabreichung von 100 g Fructose kommt es bei beiden Probanden zu einem raschen Anstieg der Fructosekonzentration. Die höchste Konzentration wird nach 45 Minuten erreicht und beträgt beidesmal 0,68 mMol Fruct./l. Anschließend fallen die Fructosekonzentrationenen wieder schnell, ab der 120. Minute verlangsamt sich der weitere Abfall und nach 210 Minuten ist die Ausgangssituation wieder erreicht (siehe Kurve).

Die Glucosekonzentrationen fallen von ca. 5,5 mMol/l nach 15 Minuten auf ca. 3,5 mMol/l nach 120 Min., steigen ab der 180. Min. wieder an und betragen nach 240 Min. ca. 4,25 mMol/l.

b) Test bei stoffwechselgesunden Kindern

Bei 4 der 5 untersuchten Kinder kam es sofort nach Aufnahme von 30 g Fructose zu einem Anstieg der Fructosekonzentrationen im venösen Blut, in einem Fall setzte der Fructoseanstieg erst nach 15 Min. ein. Die maximalen Konzentrationswerte liegen zwischen 0,25 und 0,38 mMol Fruc./l, damit

deutlich unter den Höchstwerten der beiden Erwachsenen, und treten einmal nach 30 Min., bei 2 Kindern nach 45 Min. und einmal nach 60 Min. auf. Bei einem Kind zeigte sich ein doppelgipfliger Kurvenverlauf mit den höchsten Konzentrationen nach 30 bzw. 90 Min. In zwei Fällen war nach 120 Minuten keine Fructose mehr im Blut nachzuweisen, bei einem weiteren Kind nach 150 Min. Bei dem Kind, bei dem es zu einem verzögerten Anstieg der Fructosekonzentration gekommen war, konnten nach 120 Min. noch 0,095 mMol Fruct./l gefunden werden. Nur in einem Fall war in dieser Gruppe der Fructosespiegel mit 0,162 mMol Fruct./l nach 120 Min. noch deutlich erhöht.
Die durchschnittliche Konzentration der Fructose im Urin beträgt nach 60 Min. 1,79 mMol/l und nach 120 Min. 1,03 mMol/l.
Die Glucosekonzentrationen steigen zunächst alle an und pendeln sich nach 2 - 3 Auf- und Abschwankungen nach 120 bzw. 150 Min. ungefähr wieder auf den jeweiligen Ausgangswert ein.

c) Test bei Kindern mit bestehendem Pfortaderhochdruck

In beiden Untersuchungen kommt es bei S.H.* zu einem raschen Anstieg der Frutosekonzentration. Die höchsten Konzentrationswerte liegen bei 0,99 bzw. 0,68 mMol Fruct./l und werden nach 60 bzw. 45 Min. erreicht. Nach 150 Min. ist die Fructose in beiden Untersuchungen vollständig aus dem Blut verschwunden. Bei A wird mit 1,41 mMol Fruct./l eine wesentlich höhere Konzentration bereits nach 30 Min. gefunden, der Fructoseabbau ist nach 150 Min. noch nicht beendet, die Konzentration beträgt noch 0,105 mMol Fruct./l.

Die Glucosekonzentration steigt bei S.H. während der 1. Untersuchung bis zur 30. Min. deutlich an und fällt dann bis zur 150. Min. wieder auf den Wert bei Versuchsbeginn ab. Bei der 2. Untersuchung liegt der Maximalwert niedriger als beim 1. Mal, wird jedoch auch nach 30 Min. erreicht.

* (Anfangsbuchstabe des Vornamen und Namens des betreffenden Patienten; siehe Abschnitt: Material und Methodik, I Patientengruppen)

Nach 150 Min. wird eine um 0,9 mMol Gluc./l kleinere Konzentration als zu Versuchsbeginn gefunden. Bei A.G. steigt die Glucosekonzentration schnell bis zu 15. Min. an und hat sich bis zum Ende der Untersuchung nach 150 Min. wieder dem Ausgangswert angenähert.

Die durchschnittliche Konzentration der Fructose im Urin beträgt in diesen 3 Untersuchungen nach 60 Min. 2,19 mMol/l und nach 120 Min. 1,91 mMol/l.

d) Test bei Kindern mit mesenterico-cavalem Shunt

Bei der Erstuntersuchung von H.W. konnte außer dem 90 Min.-Wert von 0,27 mMol/l keine Fructose im Blut festgestellt werden. 7 Monate später wird H.W. nochmals untersucht. Diesmal steigt die Konzentration langsam bis zum Maximum von 0,9 mMol/l nach 45 Min. an und fällt bis zu 150 Min. auf 0,39 mMol/l ab. (Der 120-Minuten-Wert dürfte eine Fehlbestimmung sein, der Kurvenverlauf wurde deshalb zwischen 90 und 150 Min. gestrichelt dargestellt). Die erste Untersuchung von M.S. zeigt nur bei 30 Min. eine geringfügige Fructosekonzentration von 0,14 mMol/l, erst bei 90 und 120 Min. sind deutliche Anstiege der Fructosekonzentration zu verzeichnen. Auch bei der 2. Untersuchung von M.S. findet man nach 90 und 120 Minuten ähnlich hohe Werte und erst nach 180 Min. ist die Fructose nicht mehr nachzuweisen. Bei S.K. kommte es (2. Untersuchung) sofort nach Aufnahme der Fructose zu einem raschen Konzentrationsanstieg bis zum außergewöhnlich hohen Maximalwert von 2,76 mMol/l nach 30 Min. Die Kurve fällt dann langsam wieder ab, verläuft ab der 120. Min. noch flacher und hat nach 180 Min. die Nullinie fast erreicht. Bei C.D.beobachtet man einen ebenso schnellen Anstieg der Fructosekonzentration im Blut wie bei S.K. der höchste Wert von 1,76 mMol/l tritt bereits nach 15 Min. auf, nach 180 Min. ist die Fructoseverwertung- und Ausscheidung beendet. Bei C.H.kommt es nach zunächst plateauförmigem Verlauf der Fructosekonzentrationskurve bis zur 45. Min. zum Maximalwert von 1,32 mMol/l nach 60 Min., dann zum allmählichen

Rückgang der Konzentrationswerte bis auf 0,32 mMol/l in der 180. Minute. G.S.zeigt einen verzögerten Anstieg der Fructosekonzentration bis zum Maximum von 0,58 mMol/l nach 120 Minuten. Auch hier ist der 180-Minuten-Wert mit 0,35 mMol/l noch deutlich erhöht.

Die Glucosekonzentrationskurven zeigen alle zunächst einen mehr oder minder ausgeprägten Anstieg, um sich zum Versuchsende nach mehreren Schwankungen wieder dem Ausgangswert zu nähern.

Die Durchschnittswerte der Fructosekonzentrationen im Urin betragen nach 60 Min. 3,65 mMol/l und nach 120 Min. 3,32 mMol/l.

(Die Berechnung erfolgte ohne Berücksichtigung der Werte von H.W.: thrombosierter Shunt).

MILLER (1956) und ADLUNG (1977) hatten nach intravenöser Infusion von Fructose nur sehr geringe Anstiege der Glucosekonzentrationen zu verzeichnen. Bei oraler Einnahme der Fructose fand MILLER einen mehr als doppelt so großen Anstieg der Glucose wie nach einer iv. Infusion.
Diese erhöhte Glucose schreibt MILLER der in der Darmwand stattfindenden Umwandlung eines Teils der Fructose in Glucose zu.

Die von mir untersuchten Patienten zeigen mit Ausnahme von M. (gesundes Kind) und G.S. (Kind mit mes.-cav. Shunt) einen erheblichen Anstieg der Glucosekonzentrationen. Außerdem treten die höchsten Glucosekonzentrationen in denselben Zeitabschnitten wie die höchsten Fructosekonzentrationen auf, was darauf hinweist, daß die Fructose der Konzentration entsprechend zu Glucose umgewandelt wird und daß die Umwandlung, die nur in der Leber möglich ist, relativ schnell erfolgt.

Nach den obigen Ausführungen (Stoffwechsel der Fructose) würde man einen Anstieg der Glucosekonzentrationen erwarten, der der Menge des mit Fructose beladenen Blutes entspricht, das durch die Leber fließt und der von der jeweiligen Kapazität des Darmes und Leber, die Fructose in Glucose umzuwandeln, abhängt, d.h. bei Kindern mit einem Shunt müßte, ebenso wie bei Kindern mit Pfortaderhochdruck, ein geringerer, jedoch länger anhaltender Anstieg der Glucose auftreten. Der Blutzufluß zur Leber erfolgt in diesen Fällen nur über die Arteria hepatica bzw. über die Arteria hepatica und hepatopetale Kollateralen, nachdem die Leber zunächst umgangen wurde.

Die Tests bestätigen diese Erwartungen nicht. Bei den Kindern mit Shunt bzw. mit Pfortaderhochdruck gelangt zwar mit Fructose beladenes Blut in die Leber (Glucoseanstieg), die Höhe und der zeitliche Verlauf der Glucosekonzentrationskurven unterscheiden sich nicht wesentlich von den Kurvenverläufen der gesunden Kinder und lassen somit auch keinen Schluß zu, wieviel Blut auf welchen Wegen zur Leber gelangt.

Bei der Interpretation der Kurvenverläufe der Fructosekonzentrationen ergeben sich verschiedene Probleme:

1. Das Problem der Organfunktionen

Das Problem der Organfunktionen kann in

a) Einfluß der Darmfunktion,

b) Einfluß der Größe des Shunts und der Kollateralen,

c) Einfluß der Leberfunktion,

d) Einfluß der Nierenfunktion auf den Test

unterteilt werden.

a) Einfluß der Darmfunktion

Die Fructosekonzentrationen, die im Blut nach oraler Aufnahme von Fructose gemessen werden können, hängen zunächst von der Resorptionsleistung des Darms und von der Umwandlung zu Glucose in der Darmwand ab. MILLER (1956) erhielt die höchsten Werte meist erst nach 60 Minuten. In den hier gemachten Untersuchungen sind die Maximalwerte bei den Stoffwechselgesunden sowohl nach 30, 45 und 60 Minuten zu beobachten, was die unterschiedlichen Geschwindigkeiten, mit denen die Fructose resorbiert wird, dokumentiert. Ein früher Konzentrationsgipfel darf infolgedessen nicht a priori als Beweis für einen bestehenden portosystemischen Umgehungskreislauf (spontane Kollateralen oder ein operativ geschaffener Shunt) gewertet werden. Auch der von der Darmwand zu Glucose umgewandelte Anteil der Fructose, der zwar laut MILLER 18 % beträgt, wird gewissen individuellen Schwankungen unterworfen sein und dadurch die Höhe der maximalen Fructosekonzentrationen beeinflussen. (Unterschiedliche Maximalkonzentrationen bei den gesunden Kindern).Außerdem kann die Resorptionsfähigkeit des Darms durch Systemerkrankungen beeinfluß werden. Z.B. könnte der Kurvenverlauf von G.S. (mit Shunt) einerseits einer verlangsamten Fructoseresorption, die durch leukotische Infiltrate der Darmwand bedingt ist, andererseits einem thrombosierten Shunt zugeschrieben werden, wenn die Fructose die systemische Zirkulation nur sehr langsam über spontane portosystemische Kollateralen erreicht.
In diesem Fall dürfte die Erklärung für den Kurvenverlauf in der verminderten Resorptionsfähigkeit des Darms zu suchen sein, da bei G.S. die Durchgängigkeit des Shunts kurz vor dem Fructosetest durch klinische und röntgenologische Untersuchung bestätigt worden war. Der erst nach 120 Minuten erreichte Maximalwert liegt deutlich über dem höchsten Konzentrationswert, der bei den stoffwechselgesunden Kindern gemessen wurde, was nur mit einer Umgehung der Leber durch die Fructose erklärt werden kann. Gemäß den theoretischen Überlegungen (Fructosestoffwechsel) hätte man eine Kurve

mit einem anfänglich raschen Konzentrationsanstieg, einem frühen, hohen Maximalwert und langsamen Konzentrationsabfall erwartet.

b) Einfluß der Größe des Shunts und der Kollateralen

Bei C.H. tritt die Frage auf, ob für den relativ späten und hohen Maximalwert entweder ein thrombosierter Shunt mit Kollateralbildung oder ein funktionierender Shunt mit kleinem Shuntvolumen verantwortlich ist. Den klinischen Befunden entsprechen würde die 2. Möglichkeit: Rückbildung der Ösophagusvarizen, dennoch ungenügende Entlastung des Portalkreislaufs, da weiterhin Blutungen zu beobachten sind.

c) Einfluß der Leberfunktion

Weiterhin könnte der Verlauf der Kurven von der Fähigkeit der Leberzellen, die Fructose zu verstoffwechseln, abhängen. Dieser Einfluß wirkt sich jedoch erst bei schwerer Schädigung der Leber aus (KIRSH 1964). Auch CONN (1960) und STAHL (1963) schreiben abnorme Ergebnisse des Ammoniumzitrattoleranztestes weniger einer Funktionsminderung der Leber als einem Vorbeifließen des Blutes an der Leber bei Leberkranken zu. Da bei C.H. trotz der vorliegenden Zirrhose normale Enzymwerte, ein normaler Gerinnungsstatus und nur eine leicht erhöhte alkalische Phsophatase gefunden werden, kann der langsame Konzentrationsabfall nur mit einem offenen Shunt erklärt werden. Um bei verschlossenem Shunt ähnliche Resultate zu erzielen, müßten die Umgehungskreisläufe stark ausgeprägt sein, was bei C.H. nicht der Fall ist (Rückgang der Varizen).
Dasselbe gilt für M.S., bei dem sich bei histologisch gesicherter Leberfibrose keine Beeinträchtigung der Leberfunktion zeigte. Der langsame Konzentrationsrückgang nach der 90. Minute läßt auf einen offenen Shunt schließen.
Die Ergebnisse bei H.W. könnten dahingehend interpretiert

werden, daß im Sept. 1977 aufgrund eines thrombosierten Shunts praktisch keine Fructose im systemischen Kreislauf gefunden wird. Die Untersuchungsresultate vom April 1978 könnten durch die Neu-Ausbildung von Kollateralkreisläufen zustande kommen.

Den Erwartungen bei einem funktionierenden Shunt entsprechen die Kurvenverläufe von S.K. und C.D.

Bei S.K. (Erstuntersuchung) und J.H. konnte keine Fructose in Blut und Urin gefunden werden, was eigentlich für einen thrombosierten Shunt spricht. Da diese Annahme im Gegensatz zu den klinischen Untersuchungsergebnissen und dem 2. Fructosetest bei S.K. steht, kann keine schlüssige Erklärung hierfür gegeben werden.

d) Einfluß der Nierenfunktion

Das 3. Organ, das die Höhe der Fructosespiegel beeinflußt, ist die Niere. Trotz der von MILLER (1956) gefundenen Nierenschwelle für Fructose von 4 mg/100 ml und der von GAMMELTOFT (1943) aufgezeigten Tatsache, daß die in der Niere rückresorbierte Fructosemenge proportional zur filtrierten, aber unabhängig von Veränderungen der Wasserausscheidung ist, bleiben gewiß vorhandene individuelle Unterschiede der Nierenfunktion (bei allen Kindern nicht beeinträchtigt) unberücksichtigt.
Ebenfalls nicht berücksichtigt wird das Herzminutenvolumen, das sich auf die Geschwindigkeit des Fructoseabbaus in der Leber und der Fructoseausscheidung über die Niere und damit auf die Höhe der Fructosekonzentrationen auswirkt.

2. Das Problem der verabreichten Fructosemenge

Die Menge der verabreichten Fructose spielt eine wesentliche Rolle für die Höhe der erreichten Fructosespiegel (0,68 mMol/l bei den Erwachsenen gegenüber höchstens 0,38 mMol/l bei den gesunden Kindern) und dürfte der Grund dafür sein, daß bei Gesunden überhaupt Fructose im venösen Blut gefunden wird. Die Kapazität der Leber, Fructose in Glucose umzuwandeln, wird überschritten und Fructose gelangt in die systemische Blutzirkulation. Die für die Erwachsenen gewählte Menge von 100 g war zu groß: es traten erhebliche Nebenwirkungen auf und erst ab der 210. Minute konnte keine Fructose mehr im Blut nachgewiesen werden.
Aufgrund der Ergebnisse bei den stoffwechselgesunden Kindern wurde die Menge von 30 g für die folgenden Untersuchungen beibehalten. Trotzdem zeigten die Maximalkonzentrationen große Unterschiede. Hier spielt wahrscheinlich auch das Körpergewicht eine Rolle: bei kleineren Kindern werden mit derselben Menge höhere Blutspiegel erreicht als bei älteren Kindern. Zudem kann man sich vorstellen, daß der Konzentrationswert, der bei offenem Shunt gefunden wird, auch bei thrombosiertem Shunt durch entsprechend höhere Fructosegaben erreicht werden kann (bei vorhandenen Kollateralen). Deshalb und aus den oben angeführten Gründen kann die Feststellung der Funktionstüchtigkeit eines Shunts nicht an einen bestimmten Maximalwert, der erreicht werden muß, geknüpft werden. Bessere Ergebnisse dürften zu erwarten sein, wenn die Fructosemenge standardisiert (z.B. 1/2 g Fr./kg KG) und so gewählt wird, daß bei Gesunden möglichst geringe Konzentrationen hervorgerufen werden. Das Vorhandensein von Leberumgehungskreisläufen müßte dann zu erheblichen Konzentrationsanstiegen führen.

3. Das Problem des Kurvenabschnitts

Die im Abschnitt "Fructosestoffwechsel" gemachten Überlegungen führten zu der Annahme, daß für den Nachweis der Durchgängigkeit eines Shunts der 1. Kurvenabschnitt mit Anstiegssteilheit, Höhe und Zeitpunkt des Maximalwertes

ausschlaggebend ist. Die Untersuchungen zeigten jedoch große Unterschiede dieser Parameter. Hingegen lagen nach 90 Minuten alle Kinder mit Shunt und nach 120 Minuten alle außer H.W.(Sept. 1977, thromb. Shunt) mit ihren Fructosewerten höher als sämtliche stoffwechselgesunden Kinder. Daraus folgt, daß die Beurteilung der Funktionsfähigkeit eines Shunts zuverlässiger anhand der späteren Kurvenabschnitte, insbesondere des 90 und 120 Minutenwertes, erfolgt.

4. Das Problem der Vergleichbarkeit

Aus dem bisher Dargelegten ergibt sich, daß die einzelnen Kurven nicht mit ihren absoluten Zahlenwerten miteinander verglichen werden können, sondern daß diese Untersuchung unbedingt schon vor der Anlage eines Shunts durchgeführt werden müßte, um alle Faktoren zu erfassen, die die Fructoseverwertung beeinflussen. In regelmäßigen Abständen nach der Operation kann der Test wiederholt und mit den früheren Ergebnissen desselben Patienten verglichen werden.

5. Die Ergebnisse bei den nicht operierten Patienten

Die höchsten Fructosekonzentrationswerte bei den Kindern mit Pfortaderhochdruck sind wesentlich höher als die der gesunden Kinder, zeigen aber keinen Unterschied gegenüber denjenigen der geshunteten Kinder. Die Zeitpunkte der Höchstkonzentration lassen keine Unterscheidung weder in Bezug auf die gesunden noch die geshunteten Kinder zu. Die 90 und 120 Minuten-Werte liegen alle über denjenigen der gesunden Kinder, sind aber niedriger als die der geshunteten Kinder: auch hier scheinen die späteren Werte aussagefähiger als die frühen zu sein.

Diese Ergebnisse können die Beobachtungen von MARTIN nicht bestätigen, der bei Patienten mit Pfortaderhochdruck eine fast normale Fructosetoleranz im Gegensatz zu erhöhten Fructosekonzentrationen bei Patienten mit einem Shunt fand.

MARTIN führte die Tests ebenfalls mit 30 g Fructose/Kind durch, die auch der von GRACE sowie von KIRSH benutzten Menge von 1 g/kg KG vergleichbar sind. KIRSH und GRACE konnten keine Unterschiede in den Blutfructosekonzentrationen prä- gegenüber postoperativ finden.Allerdings wurden die Untersuchungen an Zirrhosepatienten vorgenommen. Im Gegensatz zu KIRSH fand GRACE einen hoch signifikanten Unterschied zwischen Normalpersonen und Patienten mit fortgeschrittener Leberzirrhose, Pfortaderhochdruck und Ösophagusvarizen. Entsprechende Ergebnisse des Fructosetest an Lebergesunden sind in der Literatur nicht bekannt. Der Einfluß einer verminderten Leberfunktion auf den Fructosetest bleibt somit weiteren Untersuchungen vorbehalten.

6. Die Konzentrationen der Fructose im Urin

Die durchschnittlichen Fructosekonzentrationen im Urin verhalten sich wie erwartet. Bei den Kindern mit Pfortaderhochdruck liegen sowohl der 60 wie der 120 Minuten-Durchschnittswert über demjenigen der stoffwechselgesunden Kinder, da die im Darm resorbierte Fructose in den Fällen mit Pfortaderthrombose die Leber durch Kollateralen (bei S.H. und A.G. endoskopische Ösophagusvarizen) zunächst umgeht und zu höheren Konzentrationen im systemischen Kreislauf führt. Die Nierenschwelle wird überschritten und dadurch mehr Fructose im Urin gefunden. Die Durchschnittswerte bei den Kindern mit Shunt sind wiederum höher als die der Kinder ohne Shuntoperation. Dieses Ergebnis kann nur so erklärt werden, daß ein noch größerer Anteil des mit Fructose beladenen Blutes direkt in den Systemkreislauf gelangt und zu größerer Fructoseausscheidung führt, was nur möglich ist, wenn der operativ geschaffene Shunt auch funktionsfähig ist. Die 120 Minuten-Werte sind alle niedriger als die 60 Minuten-Werte, am deutlichsten bei den gesunden Kindern. Die Erklärung liegt darin, daß in allen Fällen die höchsten Fructosekonzentrationen innerhalb der ersten 60 Minuten auftreten und bis zur 120. Minute schon erhebliche Konzentrationsminderungen festzustellen sind, ebenfalls am ausgeprägtesten

bei den gesunden Kindern.
Im Einzelfall läßt sich anhand der hier bestimmten Konzentrationen jedoch nicht mit Sicherheit feststellen, ob ein funktionsfähiger Shunt vorliegt oder nicht, denn bei den Gesunden kommen niedrigere als auch höhere Werte als bei den Kindern mit Pfortaderhochdruck und bei den Kindern mit Shunt vor. Wie bei den Blutkurven scheint die spätere Versuchszeit aussagefähiger zu sein, denn beim 120 Minuten-Wert liegt nur eine Messung (V, gesund) über den Werten der geshunteten Kinder. V zeigt jedoch auch in der Blutkurve einen nochmaligen, unerklärlichen Anstieg der Fructosekonzentration bis zur 120. Minute. Die hier gefundenen Resultate lassen somit nur den Schluß zu, ob es sich um ein gesundes Kind handelt oder um ein Kind, bei dem Fructose auf zusätzlichen Wegen in den Systemkreislauf gelangt, wobei nicht unterschieden werden kann, ob es sich bei diesen zusätzlichen Wegen um spontane Kollateralen oder um einen operativ geschaffenen Shunt handelt. Interessant festzustellen war, daß H.W.(April 1978, thromb. Shunt) niedrigere Konzentrationswerte aufzuweisen hatte als alle anderen Kinder mit wahrscheinlich funktionierendem Shunt. Die Werte von H.W. (Sept. 1977) erscheinen fragwürdig, da im Blut fast keine Frucotse nachzuweisen war (Fehlerhafte Bestimmung?).
Im Gegensatz zu MARTIN, der bei Patienten mit einem funktionierendem porto-systemischen Shunt erheblich mehr Fructose im Urin fand als bei Patienten mit Pfortaderhochdruck, trat bei diesen Untersuchungen bei den Kindern mit p.H. zum Teil mehr Fructose im Urin auf als bei den Kindern mit Shunt. Auch KIRSH fand bei Patienten mit schwerer Leberschädigung ebenso viel Fructose im Urin wie bei den Shuntpatienten.

Den unterschiedlichen Ergebnissen zufolge fürfen die Messungen von verschiedenen Patienten nicht miteinander verglichen werden. Eine verwertbare Aussage ist nur möglich bei Kenntnis der prä- und postoperativen Werte von demselben Patienten.

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß die Fructosekonzentrationen, die im Blut nach oraler Verabreichung von

Fructose gefunden werden, von der Resorption im Darm, der Leberfunktion, den Kreislaufverhältnissen (offener oder thromb. Shunt, Kollateralen) dem HMV und der Nierenfunktion abhängen. Um diese Einflüsse möglichst alle zu erfassen, und um für die postoperativen Resultate zuverlässige Vergleichswerte zu erhalten, sollte der Fructosetest schon präoperativ durchgeführt werden. Die verabreichte Fructosemenge sollte standardisiert und so gewählt werden, daß bei Normalpersonen gerade eine geringe Fructosurie auftritt. Die Fructose sollte nüchtern (10 - 12-stündiges Fasten), deshalb am besten morgens, mit 200 ml Flüssigkeit (Tee oder Wasser) innerhalb von 2 - 3 Minuten getrunken werden. Die Blut- und die Urinfructosekonzentrationen sollten bestimmt werden, wobei es wahrscheinlich genügt, die Konzentration der Fructose im über 180 Minuten gesammelten Urin zu bestimmen (nach 120 Minuten war die Fructoseausscheidung noch nicht beendet). Für exakte Darstellungen der Blutkonzentrationen sind in den ersten 90 Minuten Messungen in 15-minütigen (oder 10-minütigen) Abständen nötig, während der folgenden 90 Minuten genügen Bestimmungen in 30-minütigen Intervallen. Bei der Deutung der Kurvenverläufe müßte den späteren Kurvenabschnitten besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden.

Das Verhalten der Lipide nach der Anlage eines porto-syst. Shunts

1941 fanden WINTER, VAN DOLAH und CRANDELL bei Hunden mit einer ECK'schen Fistel eine Erniedrigung der Serumcholesterinspiegel gegenüber demjenigen bei normalen Hunden. Dabei bestand eine enge Korrelation zwischen den Gewichten und den Ernährungsbedingungen der Hunde und der Höhe des Cholesterins und der Fettsäuren im Serum.
Auch WADDELL und HURLEY (1964) konnten eine Abnahme des Serumcholesterins bei Hunden mit Diabetes und einer portocavalen Umgehungsanastomose aufzeigen.

In der Untersuchung von KADER (1971) kam es nach einer portocavalen Anastomosenoperation bei 5 Hunden zu einem Abfall der Triglyceride im Nüchternblut um 18,1 %, der Phospholipide um 25,2 % und der Gesamtlipide um 17,9 %. Das Gesamtcholesterin und das veresterte Cholesterin zeigte jedoch keine Änderung und die unveresterten Fettsäuren waren signifikant angestiegen. Die Lipoproteine waren nach der Operation um 7,4 % erniedrigt, wobei das Verhältnis der ß : ♫ - Lipoproteine von 0,56 auf 1,01 angestiegen war.
1975 berichtet STARZL über einen deutlichen Rückgang des Serumcholesterins bei gesunden und diabetischen Hunden und bei Pavianen nach einem pc. Shunt, einen Einfluß auf die Triglyceride konnte er nicht feststellen.
HORAK (1975) beobachtete einen Abfall des Serumcholesterins von 22 % bei Hunden in der 4. Woche nach der Anlage eines pc. Shunts mit oder ohne Arterialisation der Pfortader.
COYLE berichtet 1976 über einen Versuch an 10 Hunden, bei denen ein Seit-zu-Seit Vena mesenterica inferior-Vena cava-Shunt angelegt worden war. 6 Wochen nach der Operation war der Serumcholesterinspiegel bei 9 Hunden um durchschnittlich 24 % gefallen, der Triglyceridspiegel um 53 %. Auch bei dem 10. Hund trat dieser Effekt auf, jedoch erst nach 10 Wochen. Nach 16 Wochen war das Cholesterin um 42 % und die Triglyceride um 53 % gegenüber den präoperativen Werten gefallen. Auch der Cholesteringehalt der Lipoproteinfraktionen war zurückgegangen. Außerdem war die Cholesterinsyntheserate der Leber um 30 - 40 % angestiegen, die intestinale Syntheserate für Cholesterin hatte sich nur sehr wenig verändert.

Im Gegensatz zu den bisher erwähnten Untersuchungen fand GUZMAN (1976) einen signifikanten und fortlaufend weiter zunehmenden Anstieg der Serumcholesterinwerte nach einer pc. Shuntoperation bei Kaninchen.

Das Verhalten der Lipide nach einem portosystemischen Shunt ist beim Menschen bisher nur in wenigen Fällen, und dann nur an Patienten mit vorgeschädigter Leber oder einem

erblichen Stoffwechseldefekt untersucht worden.

YON (1976) stellte bei 2 Patienten mit granulomatöser Hepatitis und Zirrhose einen Anstieg der Serumcholesterinwerte nach einem splenorenalen Shunt fest.

SCHWARTZKOPFF (1976) führte bei 6 Patienten einen intravenösen Fett-Toleranztest als Indikator für die endogene Triglycerid-Clearance durch und fand, daß die Abstromrate für Lipomikronen und Triglyceride aus dem Blut größer war als bei gesunden Personen aufgrund einer vermehrten Hydrolyse durch die Lipoproteinlipase der Gewebe. Außerdem stieg die Menge der freien Fettsäuren stärker an als bei Gesunden, die prä-ß-Lipoproteine zeigten eine geringfügige Zunahme; beim Normalkollektiv kam es zu einem deutlichen Anstieg der prä-ß-Lipoproteine. Daraus zieht SCHWARTZKOPFF den Schluß, daß die durch Hydrolyse freigesetzten Fettsäuren durch eine geschädigte Leber nicht in entsprechendem Maße zu endogenen Triglyceriden aufgebaut werden können.
SHURBERG (1977) fand bei 20 Patienten mit alkoholischer Leberzirrhose und einem pc. Shunt signifikant höhere Serumcholesterinspiegel als bei nicht geshunteten Patienten mit Zirrhose. Die Werte für die Triglyceride zeigten keine Unterschiede.

Einen wichtigen Faktor in der Beurteilung des Einflusses eines pc. Shunts auf den Lipidstoffwechsel stellt die Empfehlung des pc. Shunts als optimale Behandlungsmethode der Hyperlipoproteinämie Typ II dar, wenn diätetische und medikamentöse Therapie keinen Erfolg mehr zeigen. Bei dieser autosomal-dominant erblichen Krankheit unbekannter Ursache ist der Cholesterin- und low-density-lipoproteinspiegel stark erhöht.
STARZL (1975) zeigt am Fall eines 11-jährigen Mädchens mit dieser Krankheit einen Abfall des Serumcholesterinspiegels von 800 mg/100 ml auf unter 400 mg/100 ml nach einer Shuntoperation und bei einem 7-jährigen Mädchen, das ebenfalls

an Hyperlipoproteinämie litt, war das Cholesterin nach der Shuntoperation um 40 % gesenkt (990 mg/100 ml präoperativ, 600 mg/100 ml 6 Monate postoperativ).

Eine Erklärung für dieses Verhalten der Lipide nach einem portocavalen Shunt ist nicht bekannt.

Nach COYLE (1976) kommt eine verminderte Cholesterinsynthese als Ursache ebensowenig in Frage wie ein Defekt der Lipoproteinsynthese oder eine vermehrte Speicherung in den Geweben. Die Bedeutung einer veränderten Cholesterinresorption müßte noch untersucht werden. COYLE hält eine erhöhte Ausscheidung von Cholesterin zusammen mit einem vermehrten Abbau zu Gallensäuren und deren Ausscheidung für den wahrscheinlichen Grund.
GUZMAN (1976) dagegen vermutet, daß ein pc. Shunt primär auf die Cholesterindepots des Körpers und nicht auf die Cholesterinsyntheserate der Leber einwirkt. Diese Theorie wäre auch die Erklärung dafür, daß bei Arten mit hoher Cholesterinausscheidungsfähigkeit (Mensch, Hund) ein pc. Shunt das Serumcholesterin senkt und bei Arten mit begrenzter Cholesterinausscheidungsfähigkeit die Mobilisierung der Gewebedepots zum Anstieg des Cholesterinspiegels führt.
KADER (1971) wiederum glaubt, daß die Verminderung der Triglyceride, Phospholipide, Gesamtlipide und Lipoproteine teilweise von der Umgehung der Leber durch die portocavale Anastomose herrührt, weil die Leber den Hauptsynthese- und Verwertungsort dieser Substanzen darstellt. Zudem ruft die Erniedrigung der Gesamtlipide eine dem Hungerzustand ähnliche Situation hervor, zu deren Kompensation es zur Lipolyse von Depotfett und damit zur Mobilisierung und zum Ansteigen von unveresterten Fettsäuren kommt.

Eigene Beobachtungen

Bei den nicht operierten Kindern mit Pfortaderhochdruck lagen die Werte für die Freien Fettsäuren, die veresterten Fettsäuren, die ß-Lipoproteide, das Gesamtcholesterin, das freie Cholesterin, das veresterte Cholesterin und die Phosphatide bei S.H.im Normalbereich. Die Werte für den anorganischen Phosphor waren bei allen drei Untersuchungen deutlich erniedrigt, die Phosphatide bei A.G.leicht erhöht. Die Gesamtlipide waren bei A.G.deutlich erhöht, bei S.H. lagen sie einmal im Normbereich und einmal an der oberen Grenze des Normbereichs. Bei A.G. nur unwesentlich, bei S.H. dagegen deutlich erniedrigt war das Gesamtglycerin, die Triglyceride lagen wesentlich unter dem Normbereich.
Bei den Kindern mit einem mesenterico-cavalen Shunt lagen die Werte für die freien und die veresterten Fettsäuren in allen Fällen im Normbereich; Nur bei M.S.fanden sich die veresterten Fettsäuren bei der Untersuchung im Sept. 1977 an der oberen Grenze, bis zum April 1979 hatte sich der Wert wieder normalisiert. Die Werte für das anorganische Phosphat sind in allen Fällen deutlich erniedrigt, ebenso wie bei den Kindern mit portaler Hypertension. Die Phosphatide findet man nur bei H.W.und bei S.K. (nach der Operation) im Normbereich, bei M.S., bei S.K.(vor der Operation) und bei J.H. sind die Werte leicht erhöht. Außerdem findet man Normalwerte für das Gesamtcholesterin, das freie Cholesterin und das veresterte Cholesterin. Nur bei M.S.(April 1979) ist das Gesamt- und das veresterte Cholesterin erhöht, das freie Cholesterin dagegen erniedrigt. Die Werte für das Gesamtglycerin liegen alle an der unteren Normgrenze.

Da sich die hier beobachteten Werte für die Lipide doch größtenteils in den jeweils angegebenen Normalbereichen fanden, ist eine sinnvolle Aussage über das Verhalten der Lipide nach einem Shunt wohl nur möglich, wenn man denselben Patieten sowohl vor als auch nach der Operation untersucht.

Ein derartiges Vorgehen war nur bei S.K.möglich. Hier kam es postoperativ zu einem Abfall der Gesamtlipide um 34 %, einem Abfall der ß-Lipoproteine um 73,5 %, einem Abfall der Phosphatide um 21,5 % und zu einem Anstieg der freien Fettsäuren um 137 %. Der Cholesterinspiegel zeigte keine Veränderungen, was am ehestern den von KADER berichteten Ergebnissen entspricht, die allerdings an Hunden gefunden wurden (Bei S.K.wurde der Mittelwert aus den beiden postoperativen Untersuchungen in Beziehung zu dem jeweiligen präoperativen Wert gesetzt).

Eine eindeutige Aussage über das Verhalten der Lipide nach einem portosystemischen Shunt scheint auch nach den oben zitierten Autoren nicht möglich zu sein, da sowohl bei den Untersuchungen am Menschen wie bei den Tierversuchen unterschiedliche Ergebnisse beobachtet worden waren, nämlich Konzentrationserhöhungen als auch Konzentrationsverminderungen von einzelnen Lipidfraktionen. Die Ergebnisse scheinen einerseits von der untersuchten Spezies und andererseits von schon vorher bestehenden Grunderkrankungen abzuhängen, was verständlich ist, wenn man bedenkt, wie komplex und durch wieviele Faktoren beeinflußbar (siehe: Lipidstoffwechsel) der Lipidstoffwechsel ist.

ZUSAMMENFASSUNG

Nach Darstellung des Krankheitsbildes der portalen Hypertension im Kindesalter in ätiologischer, morphologischer und klinischer Hinsicht wurden die Maßnahmen zur Diagnosesicherung, verschiedene Behandlungsmöglichkeiten, die Komplikationen der einzigen kurativen Therapie, der Shuntchirurgie und einige Methoden zur Überprüfung der Funktion einer porto-cavalen Anastomose aufgezeigt.

Bei 7 Kindern mit einem mesenterico-cavalen Shunt wurde die Durchgängigkeit der Anastomose mit dem von L.W. MARTIN 1962 beschriebenen Fructosetoleranztest geprüft. Die Ergebnisse wurden mit den Werten verglichen, die bei 2 gesunden Erwachsenen, 5 gesunden Kindern und bei 2 nicht operierten Kindern mit portaler Hypertension gefunden wurden. Außerdem sind die Glucosekonzentrationen im venösen Blut und die Fructosekonzentrationen im Urin während des Fructosetests und die Lipide im Nüchternserum bestimmt worden.

Die Untersuchungen brachten folgende Ergebnisse:

1.a) Der Kurvenverlauf der Fructosekonzentrationen zeigte bei gesunden Erwachsenen, daß die Fructosekonzentration im Blut rasch ansteigt und nach 45 Minuten den Maximalwert erreicht. Nach 210 Minuten war im Blut keine Fructose mehr nachzuweisen.

b) Bei gesunden Kindern wurden die höchsten Konzentrationswerte nach 30 - 60 Minuten gemessen (Ausnahme: 1 Kind zeigte einen doppelgipfligen Kurvenverlauf mit Höchstwerten bei 30 und bei 90 Minuten). Nach 120 - 150 Minuten war die Fructose abgebaut (Ausnahme: In einem Fall war die Konzentration nach 120 Minuten noch deutlich erhöht).

2. Der Kurvenverlauf bei nicht operierten Kindern mit portaler Hypertension entsprach dem der Gesunden mit Maximalkonzentrationen nach 30 - 60 Minuten und fast vollständigem Fructoseabbau nach 150 Minuten. Die erreichten Fructosewerte waren jedoch ca. 2 - 4 mal größer als das höchste Ergebnis bei den gesunden Kindern.

3. Der Kurvenverlauf bei Kindern mit mesentericocavalem Shunt ergab Maximalwerte zwischen der 15. und der 120. Minute, auch die Höhe der Fructosewerte differierte sehr stark (In 2 Fällen war fast keine Fructose nachzuweisen, bei 1 Kind dagegen das ca. 8-fache der höchsten Konzentration bei gesunden Kindern).
Nach 150 Minuten konnte in 6, nach 180 Minuten noch in 3 Fällen Fructose in venösen Blut gefunden werden.

Die starken Abweichungen der Testergebnisse bei den geshunteten Kindern lassen sich auf interindividuelle Schwankungen der

1. Resorptionsfähigkeit des Darmes,
2. Größe des Shunts bzw. der Kollateralen,
3. Leberfunktion,
4. Kapazität der Leber, Fructose in Glucose umzuwandeln,
5. Nierenfunktion,
6. des Herzminutenvolumens und
7. des Körpergewichts

zurückführen.

In der Beurteilung eines Kurvenverlaufs, der die Durchgängigkeit einer porto-cavalen Anastomose zeigen soll, spielen somit die Parameter Anstiegssteilheit, Höhe und Zeitpunkt der

maximalen Fructosekonzentration im venösen Blut entgegen den theoretischen Überlegungen keine wesentliche Rolle. Aussagefähiger erscheint die Spätphase, die Zeit zwischen der 90. und 120. Minute

Die parallel bestimmten Glucosekonzentrationen zeigten zwar, daß Fructose schnell zu Glucose umgewandelt wird; die Höhe und der zeitliche Verlauf der Kurven lassen jedoch keine Unterscheidung der untersuchten Patientengruppen zu.

Die Durchschnittswerte der im Urin bestimmten Fructose entsprach den Erwartungen, dennoch ist eine Zuordnung des Untersuchten zu einem bestimmten Patientenkollektiv nicht möglich. Die im Urin bestimmte Fructose ist im Einzelfall jedoch von zusätzlichem Informationswert.
Die vorliegenden Untersuchungsergebnisse lassen folgenden Schluß zu:

Der Fructosetest muß unter bestimmten Kriterien durchgeführt werden:

1. Der Patient muß präoperativ und in regelmäßigen Abständen postoperativ untersucht werden. Nur ein Vergleich zwischen den prä- und den postoperativen Werten desselben Patienten erlaubt eine Interpretation der Resultate.

2. Die Fructosemenge muß so gewählt werden, daß bei Gesunden eine möglichst geringe Fructosurie auftritt. Die Austestung der notwendigen Fructosedosierung war nicht Gegenstand der vorliegenden Arbeit.

3. Die Fructose sollte nüchtern (am besten morgens) in einer festgelegten Flüssigkeitsmenge (Tee, Wasser) eingenommen werden.

4. Nach Entleerung der Blase kurz vor Versuchsbeginn wird die Konzentration der Fructose im über die gesamte Testzeit von 180 Min. gesammelten Urin bestimmt.

5. Die Konzentration der Fructose im venösen Blut wird in den ersten 90 Minuten des Tests in 10 - 15 minütigen, in den zweiten 90 Minuten in 30 minütigen Intervallen gemessen.

6. In der Bewertung der Kurvenverläufe müssen die späteren Kurvenabschnitte (90- und 120-Minuten-Werte) analysiert werden.

Der von einigen Autoren beobachtete lipidsenkende Effekt einer portocavalen Anastomose konnte bei den untersuchten Kindern nicht nachgewiesen werden. Es fanden sich sowohl Konzentrationserhöhungen wie -Verminderungen der einzelnen Lipidfraktionen gegenüber den Normalwerten. Auch hier könnte ein Vergleich der individuellen prä- und postoperativen Werte aufschlußreicher sein.

LITERATURVERZEICHNIS

ADLUNG, J., GRAZIKOWSKE, H., OLTMANNS, D.
Über den Einfluß von Fruktose-Infusionen auf die Glukosebildung und -oxidation bei Gesunden und Kranken mit Leberzirrhose.
Infusionstherapie 4, 266 - 270 (1977)

AKITA, H., KUCK, J.F.R., WALKER, G.L., JOHNSTON, C.G.
The application of the enterohepatic circulation of bile acid to a study of the patency of portacaval shunts.
Surgery 36, 941 - 949 (1954)

ATWELL, M.E., WATERHOUSE, C.
Glucose production from fructose.
Diabetes 20, 193 (1971)

AUVERT, J., FARGE, C.
Hypertension portale de l'enfant. Dans une série de 123 cas, étude des cas difficiles nécessitant plusieurs interventions. Intérêt de l'anastomose cavomésenterique.
Ann. Chir. 17, 281 - 311 (1963)

AUVERT, J., WEISGERBER, G.
Étude phlébographique et contrôle de perméabilité des dérivations cavo-mésentériques pour hypertension portable.
Ann. Chir. 29, 701 - 706 (1975)

AUVERT, J., WEISGERBER, G.
Immediate and long-term results of superior mesenteric vein-inferior vena cava shunt for portal hypertension in children.
J. Pediat. Surg. 10, 901 - 908 (1975)

BAUEREISEN, E., LUTZ, J.
Durchblutung und Sauerstoffaufnahme der Leber.
Z. f. Gastroent. 13, 70 (1975)

BENDIB, M., TOUMI, M., BOUDJELLAB, A.
La carboxyangiographie élargie dans l'exploration de la sphère hépatique.
Med. Chir. Dig. 3, 237 - 245 (1974)

BERCHTOLD, R.

Selektive Eingriffe bei der portalen Hypertension.

Chirurg 47, 266 - 270 (1976)

BERGMEYER, H.U., GAWEHN, K.

Methoden der enzymatischen Analyse. 3. Auflage, Weinheim/Bergstr.

Verlag: Chemie (1974)

BERGSTRÖM, J. FÜRST, P., GALLYAS, F., HULTMAN, E., NILSSON, L.H., ROCH-NORLUND, A.E., VINNARS, E.

Aspects of fructose metabolism in normal man.

Acta med. scand. Suppl. 545, 57 - 64 (1972)

BIERSACK, H.J., THELEN, M., SCHULZ, D., KNOPP, R., DAHLEM, R., SCHMIDT, R., WINKLER, C.

Die sequentielle Hepatospleno-Szintigraphie zur quantitativen Beurteilung der Leberdurchblutung.

Fortschr. Röntgenstr. 126, 47 - 52 (1977)

BILHEIMER, D.W., GOLDSTEIN, J.L., GRUNDY, S.M.

Reduction in cholesterol and low density lipoprotein synthesis after portacaval shunt surgery in a patient with homozygous familial hypercholesterolemia.

J. Clin. Invest. 56, 1420 - 1430 (1975)

BIOCHEMICA TEST COMBINATION

Boehringer Mannheim GmbH 1. Auflage 1973

BIOSCIENTIA

Leistungsverzeichnis, Biochemische Dienstleistungs-Gesellschaft mbH Ingelheim/Rhein (1975)

BLAKEMORE, A.H., FITZPATRICK, H.F.

Traitement chirurgical de l'hemorragie après splenectomie dans le cas d'hypertension portale extra-hépatique.

Ann. Surg. 134, 420 - 430 (1951)

BLAKEMORE, A.H., LORD, J.W.
The technic of using vitallium tubes in establishing portacaval shunts for portal hypertension.
Ann. Surg. 122, 496 (1945)

BOOSS, D., KOLB, H., REHBEIN, F.
Behandlung von Ösophagusvarizen bei prähepatischer portaler Hypertension mit der Dissektionsligatur nach VOSSSULTE.
Z. Kinderchir. 10, 192 - 203 (1971)

BRADLEY, S.E., INGELFINGER, F.J., GROFF, A.E., BRADLEY, G.P.
Estimated hepatic blood flow and hepatic venous oxygen content in cirrhosis of the liver.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 67, 206 (1948)

BROSS, W., SLOWIKOWSKI, J.
Clinical experience with the vena cava inf.-vena mesenterica sup. anastomosis (end to side) in portal hypertension in children and adolescents.
J. Cardiovasc. Surg. 6, 74 - 78 (1965)

BUDDECKE, E.
Grundriß der Biochemie.
3. Auflage, Walter De Gruyter
Berlin New York (1973)

CHILD, C.G.
The liver and portal hypertension. Mayor problems in clinical surgery.
W.B. Saunders Co., Philad. London Bd. 1, (1964)

CLATWORTHY, H.W.T., DE LORIMIER, A.A.
Portal dexompression procedures in children.
Amer. J. Surg. 107, 447 (1964)

CLATWORTHY, H.W.T., WALL, T., WATMANN, R.N.
A new typ of portal-to-systemic venous shunt for portal hypertension.
Arch. Surg. 71, 588 (1955)

CONN, H.O.
Ammonia tolerance in liver disease
J. Lab. Clin. Med. 55, 855 - 871 (1960)

CORI, G.T., OCHOA, S., SLEIN, M.W., CORI, C.F.
The metabolism of fructose in liver. Isolation of fructose-I-phosphat and inorganic pyrophosphate.
Biochemica et Biophysica Acta 7, 304 - 317 (1951)

COYLE, J.J., SCHWARTZ, M.Z., MARUBBIO, A.T., VARCO, R.L., BUCHWALD, H.
The effect of portacaval shunt on plasma lipids and tissue cholesterol synthesis in the dog.
Surgery 80, 54 - 59 (1976)

DALICHAU, H., UNGEHEUER, E.
Behandlungsergebnisse massiver gastrointestinaler Blutungen.
Med. Klin. 63, 587 (1968)

DETERLING, R.A., POWERS, S.R., BHONSLAY, S.B.
The use of radioactive sodium in the determination of patency of portacaval shunts.
Surg. Forum 5, 193 - 200 (1954)

DOBSON, E.L., WARNER, G.F., FINNEY, C.R., JOHNSTON, M.E.
The measurement of liver circulation by means of the colloid disappearance rate.
Circulation 7, 690 - 695 (1953)

DOLECKIJ, S.
Portale Hypertension im Kindesalter.
Hippokrates Verlag (1972)

ECK, N.V.
On the question of ligature of the portal vein.
Bayennomed. Zh. 130, 1 (1877)

EISEMAN, B., LINDEMAN, G.M., CLARK, G.M.
Clinical evaluation of the ammonium citrate tolerance test for determining the patency of a portacaval shunt.
J. Lab. Clin. Med. 48, 579 - 588 (1956)

EWERBECK, H.
Die Milz als Organ des Pfortadersystems und ihr Versagen.
Erg. Inn. Med. 1, 318 (1949)

EWERBECK, H.

Über den Pfortaderhochdruck bei Kindern.

Z. Kinderchir. 4, 447 (1965)

FARGE, C., AUVERT, J.

L'anastomose ilio-mésenterique, procédé améliorant l'anastomose veineuse cavo-mésenterique pour hypertension portale.

Presse méd. 70, 2217 (1962)

FELIX, R., BÜCHELER, E., VANSELOW, K., SCHULZ, D., BAYERL, W., SCHNEIDER, H.

Cinedensitometrie des Portalkreislaufs.

Fortschr. Röntgenstr. 117, 570 - 586 (1972)

FROESCH, E.R., ZAPF, J., KELLER, U., OLETZ, O.

Comparative study of the metabolism of U-^{14} C-fructose, U-^{14} C-sorbitol and U-^{14} C-xylitol in the normal and in the streptozotocin-diabetic rat.

Eur. J. clin. Invest. 2, 8 (1971)

GAMMELTOFT, A., KJERULF-JENSEN, K.

The mechanism of renal excretion of fructose and galactose in rabbit, cat, dog and man.

Acta phys. Scandinav. 6, 368 - 384 (1943)

GELIN, L.E., LEWIS, D.H., NILSSON, L.

Liver blood flow in man during abdominal surgery. Description of a method utilizing intrahepatic injections of radioactive xenon (Xe-133). Normal values and effect of temporary occlusion.

Acta hepatosplenol. 15, 13 (1968)

GLIEDMAN, M.L.

The technique of the side-to-end superior mesenteric vein to inferior vena cava shunt for portal dexompression.

Surgery, Gynec. Obstet. 121, 1101 - 1103 (1965)

GRABNER, G., KAINDL, F., NEUMAYR, A.
Der Einfluß von Adrenalin und Noradrenalin auf die Leberdurchblutung.
Z.Kreislauf-Forsch. 47, 405 (1958)

GRACE, N.D., CASTELL, D.O., WENNAR, M.H.
A comparison of the oral fructose and ammonia tolerance tests in cirrhosis.
Arch. Intern Med. 124, 330 - 335 (1969)

GROSSE-BROCKHOFF, F.
Pathologische Physiologie. 2. Auflage, Springer-Verlag,
Berlin-Heidelber-New York (1969)

GÜTGEMANN, A., SCHREIBER, H.W., ESSER, G.
Seltene portocavale Anastomosenformen.
Dtsch. med. Wschr. 88, 1082 - 1087 (1963)

GUZMAN, I.J., VARCO, R.L., BUCHWALD, H.
Cholesterol metabolism after portacaval shunt and partial ileal bypass in rabbits.
Surg. Forum 27, 78 - 79 (1976)

HECKER, W.CH., ENGERT, J., ZIMMERMANN, F.A., KRATZER, M., KOLBINGER, R.-H.
Portale Hypertension im Kindesalter.
Chirurg. 47, 271 - 275 (1976)

HEINZ, F., LAMPRECHT, W.
Enzyme des Fructosestoffwechsels.
Hoppe-Seylers Z. physiol. Chem. 348, 855 (1967)

HORAK, W., GANGL, A., FUROVICS, J.
Effect of portacaval shunt and arterialization of the liver on bile acid metabolism.
Gastroenerology 69, 338 (1975)

INGOTEST DIAGNOSTIKA
Boehringer Ingelheim

JONES, N.C.
Removal of incompatible red cells by the spleen.
Brit. J. Haemat. 3, 125 (1957)

KADER, M.M.A., HAMMAM, S., HAY, A.A., KAMEL, G., AZIZ, M.T.A., FAYEK, K.

Effect of portacaval anastomosis on lipid metabolism.

Acta biol. med. germ. 27, 317 - 326 (1971)

KASHIWAGI, T., TAKENOBU, K., HIROSHI, A.

Dynamic studies on the portal hemodynamics by scintiphotosplenoportography: The visualization of portal venous system using 99m-Tc.

Gastroenterology 67, 668 (1974)

KEIDEL, W.D.

Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie. 3. Auflage

Georg Thieme Verlag Stuttgart (1973)

KIRSH, M.M., CARES, H., ZUIDEMA, G.D.

Evaluation of the oral fructose test.

Arch. Surg. 89, 508 - 511 (1964)

KLEINSCHMIDT, H.

Hochgradige Anämie mit Milztumor (Pseudo-BANTI) beim älteren Kinde als Folgeerscheinung septischer Infektionen in den ersten Lebenswochen.

Mschr. Kinderheilk. 13, 505 - 512 (1926)

KÜHN, H.A., LIEHR, H., GRÜN, M.

Pathophysiologie der portalen Hypertension. In: Die portale Hypertension, hrsg. v. C.E. ZÖCKLER u. TH. GHEORGHIU, Witzstrock,

Baden-Baden, Brüssel, Köln 13 (1975)

LAMBERT, M.J., TANK, E.S., TURCOTTE, J.G.

Late sequelae of mesocaval shunts in children.

Amer. J. Surg. 127, 19 - 24 (1974)

LÉGER, L., PATEL, J., CASTAIGNE, P., FERBOS, G.

Les épreuves de perméabilite des anastomoses chirurgicales des systèmes porte et cave.

La Presse Médicale 60, 741 - 743 (1952)

LIEBOWITZ, G.R.
Bleeding esophageal varices, portal hypertension.
Springfield, Ill. Ch. C. Thomas, (1959)

LINTON, R.R.
Portocaval shunts in the treatment of portal hypertension.
New Engl. J. med. 238, 723 - 727 (1948)

LONG, R.T., LOMBURDO, C.R., BRAUNWALD, B.
Use of radioacitve krypten and cardiogreen dilution curves in detection of experimental porta-systemic shunts.
Ann. Surg. 151, 146 (1960)

MAILLARD, J.N., HUGUIER, M., DELAITRE, B.
Side-to-side Transduodenal superior mesenteric vein-inferior vena cava anastomosis.
Ann. Surg. 172, 1023 - 1026 (1970)

MALT, R.A.
Portasystemic venous shunts. (First of two parts)
New Engl. J. Med. 295, 24 - 29 (1976)

MALT, R.A.
Portasystemic venous shunts. (Second of two parts)
New Engl. J. Med. 295, 80 - 86 (1976)

MARIAN, L., SZANTAY, V.
Hepatic blood flow with colloidal Au-198 in the diagnosis of chronic hepatitis in children.
Nuclearmedizin 14, 158 (1975)

MARION, P.
Les obstructions portales.
Sem. Hop., Paris, 29, 2781 (1953)

MARTIN, L.W., BRYANT, L.R.
The use of fructose to determine the patency of portal-systemic shunts.
Arch. Surg. 85, 783 - 791 (1962)

MC DERMOTT, W.V. JR. Treatment of cirrhotic ascites by combined hepatic and portal decompression.
New Engl. J. Med. 259, 897 (1958)

MC DERMOTT, W.V. JR. Evaluation of the hemodynamics of portal hypertension in the selection of patients for shunt surgery.
Ann. Surg. 176, 449 - 456 (1972)

MC DERMOTT, W.V.JR., VICTOR, M., WARREN POINT, W. Exclusion of the colon in the treatment of hepatic encephalopathy.
New Engl. J. Med. 267, 850 - 854 (1962)

MEISTER (München) Persönliche Mitteilung, Kongreß für Kinderchirurgie, Obergurgl 1980

MENDELOFF, A.I., WEICHSELBAUM, T.E. Role of the human liver in the assimilation of intravenously administered fructose.
Metabolism 2, 450 - 458 (1953)

MILLER; M., CRAIG, J.W., DRUCKER, W.R., WOODWARD, H. JR. The metabolism of fructose in man.
Yale J. Biol. Med. 29, 338 - 360 (1956)

MÜTING, D., FISCHER, R., ORDNUNG, W. Die portale Hypertension aus internistischer Sicht.
Chirurg. 47, 253 - 259 (1976)

MYERS, N.A., ROBINSON, M.J. Extrahepatic portal hypertension in children.
J. Ped. Surg. 8, 467 - 473 (1973)

NARDI, G.L., MC DERMOTT, W.V. JR., DOBSON, E. The effect of portacaval shunts on liver blood flow as measured by radioactive colloid.
Surg. Forum 4, 376 - 380 (1953)

NEUMAYR, A.
Problems of the hepatic circulation in health and disease.
Gastroentherology 47, 343 - 349 (1964)

NEUMAYR, A.
Normale und pathologische Leberdurchblutung - Mechanismen und klinische Relevanz.
Leber Magen Darm 7, 227 - 235 (1977)

PALMER, E.D.
Mesure de la pression veineuse des varices oesophagiennes.
J. Amer. Med. Ass. 147, 570 (1951)

PATRASSI, G., DAL PALU, C., RUOL, A.
Die portale Plethora.
Erg. Inn. Med. 22, 90 - 156 (1965)

PEIPER, H.-J.
Atypische Entlastungsoperationen beim Pfortaderhochdruck im Kindesalter.
Ref. Zbl. Chir. 94, 1008 (1969)

PEIPER, H.-J., BÜTTGEN, B.
Atypische Entlastungsoperationen beim Pfortaderhochdruck im Kindesalter.
Z. Kinderchir. 9, 362 - 380 (1971)

PRESKIN, G.W., MILLER, L.D., BARKER, C.F., EVANS, G.W.
Comparative effects of portosystemic shunting on liver function; use of new technique: half-and-half shunt.
Surgery 54, 67 - 77 (1963)

PREISIG, R.
Die Beziehungen zwischen Leberblutfluß und -funktion: Klinische Relevanz.
Z. Gastroent. 13, 104 - 110 (1975)

PRÉVOT, J., COLLIGNON, P., BOILEAU, F.
Portal hypertension in childhood.
Progr. pediat. Surg. 1, 151 - 185 (1970)

REYNOLDS, T.B., MIKKELSON, W., REDEKER, A.G.
Splenic haemorrhage following percutaneous splenoportography.
J. Amer. Med. Ass. 158, 478 (1955)

SANTY, P., MARION, P.
Techniques des dérivationes porto-caves.
Sem Hop. Paris 29, 2758 - 2767 (1953)

SCHAEFER, J.W., AMICK, C.J., OIKAWA, Y., SCHIFF, L.
The development of hemochromatosis following portacaval anastomosis.
Gastroenterology 42, 181 (1962)

SCHETTLER, G.
Innere Medizin.
Ein kurzgefaßtes Lehrbuch Band II
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1976)

SCHMIDT-FEUERHAKE, I., TRÄGER, K., FRÖHLICH, H., PIXBERG, U., HAUBOLD, E.
Die Bestimmung der spezifischen Durchblutung von Leber, Milz und Niere durch Inhalation von radio-aktivem Xenon. In: Radionuklide in der Hämatologie, hrsg. v. H.W. PABST, 9. Jahrestg.
Ges. Nucl. Med. 1971, Schattauer, Stuttgart, 264 (1973)

SCHNEIDER, G., BÜRGER, K., SCHIMMELPFENNIG, W., WAGNER, K., ZIMMERMANN, H.-B.
Klinik und Therapie des Pfortader-hochdrucks aus der Sicht des Internisten.
Dtsch. Z. Verdau.-u. Stoffwechselkr. 36, 163 - 164 (1976)

SCHWARTZ, S.I., GREENLAW, R.H.
Evaluation of portal circulation by percutaneous splenic isotope injection.
Surgery 50, 833 - 841 (1961)

SCHWARTZKOPFF, W., ZSCHIEDRICH, M., GRÜNDLER, G., SCHLICHT, E.
Bestimmung der Kinetik der Lipide und Lipoproteine mit dem i.v.-Fett-Toleranz-Test bei Patienten mit portokavalem Shunt.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 82, 850 - 854 (1976)

SCHWEIZER, P., MILDENBERGER, H.
Technik des retropankreatischen kavomesenterialen Shunts beim Kleinkind.
Z. Kinderchir. 24, 282 - 289 (1978)

SHERLOCK, S., FELDMAN, C.A., MORAN, B., SCHEUER, P.J.
Partial nodular transformation of the liver with portal hypertension.
Amer. J. Med. 40, 195 (1966)

SHURBERG, J.L., RESNICK, R.H., KOFF, R.S., ROS, E., BAUM, R.A., PALLOTTA, J.A.
Serum lipids, insulin, and glucagon after portacaval shunt in cirrhosis.
Gastroenterology 72, 301 - 304 (1977)

SIEGENTHALER, W.
Klinische Pathophysiologie.
2. Auflage
Georg Thieme Verlag Stuttgart (1973)

SMITH, L.H., ETTINGER, R.H., SELIGSON, D.
A comparison of the metabolism of fructose and glucose in hepatic disease and diabetes mellitus.
J. Clin. Invest. 32, 273 - 282 (1953)

SOFORT-KONGRESS-DIENST BAYER
Von der Hepatitis zum Pfortaderhochdruck.
Refero med. 19, 413. Ausgabe, Bayer Leverkusen (1976)

STAHL, J.
Studies of blood ammonia in liver disease.
Ann. Intern Med. 58, 1 - 24 (1963)

STARZL, T.E., PUTNAM, C.W.
Portal diversion Treatment for glycogen storage disease and hyperlipemia.
JAMA 233, 955 - 957 (1975)

STARZL, T.E., SCANLON, W.S., SHOEMAKER, W.C., THORNTON, F.H., WENDEL, R.M., SCHLACHTER, L.

Studies on hepatic blood flow and the rate of bromsulphalein clearance in dogs with portacaval transposition.

Surgery 52, 660 - 663 (1962)

STELZNER, F.

Über die individuelle chirurgische Therapie der Blutung beim portalen Hochdruck unter Berücksichtigung der Ösophagusvarizenligatur.

Bruns Btrg. 214, 86 - 99 (1967)

STEWART, C.P., SCARBOROUGH, H., DAVIDSON, J.N.

Some observations on the laevulose tolerance test.

Quart. J. Med. 7, 229 - 261 (1938)

STRANDELL, T., EWALD, R., KULLING, K.G., LUNDBERGH, P., MARIONS, O., WIECHEL, K.L.

Simultaneous determination of portal vein and hepatic artery blood flow by indicator dilution technique in awake man.

Acta med. Scand. 191, 139 (1972)

TANK, E.S., WALLIN, V.W. JR., TURCOTTE, J.G., CHILD, C.G.

Surgical management of bleeding gastroesophageal varices in children.

Arch. Surg. 98, 451 - 456 (1969)

TUNG, L.C., ECKART, J., HÄRING, R., HAUCK, W., DE PENA PÉREZ, R., WALDSCHMIDT, J.

Das Verhalten von Blutdruck und Stromzeitvolumen in der Pfortader bei intraabdomineller Drucksteigerung.

Langenbecks Arch. Chir. 327, 1053 - 1056 (1970)

VETTER, H., FALKNER, R., NEUMAYR, A.

The disappearance rate of colloidal radiogold from the circulation and its application to the estimation of liver blood flow in normal and cirrhotic subjects.

J. Clin. Invest. 33, 1594 (1954)

VOORHEES, A.B. JR., BLAKEMORE, A.H.
Superior mesenteric vein-inferior vena cava shunt in treatment of portal hypertension.
Surgery 54, 559 - 562 (1963)

VOORHEES, A.B. JR., CHAITMAN, E., SCHNEIDER, S., NICHOLSON, J.F., KORNFELD, D.S., PRICE, J.B. JR.
Portal-Systemic encephalopathie in the noncirrhotic patient.
Arch. Surg. 107, 659 - 663 (1973)

WALDEYER, A.
Anatomie des Menschen. 10. Auflage, Erster Teil,
Walter De Gryter, Berlin, New York (1974)

WALDSTEIN, S.S., FORSYTH, B.T., JAHNKE, E.J.
An evaluation of the rectum-to-lung ether time test in shunt operations for portal hypertension and in liver disease.
Gastroent. 26, 781 (1954)

WALKER, C.O., SCHENKER, S.
Pathogenesis of hepatic encephalopathy - with special reference to the role of ammonia.
Amer. J. clin. Nutr. 23, 619 - 632 (1970)

WEINSTEIN, J.J., ROE, J.H.
The utilization of fructose by human subjects and animals.
J. Lab. clin. Med. 40, 39 - 47 (1952)

WENZ, W., BECKENBACH, H., DAUM, R.
Die kindliche Pfortader bei Erkrankungen der Oberbauchorgane.
Z. Kinderchir. 9, 354 - 361 (1971)

WINTER, I.C., VAN DOLAH, J.E., CRANDELL, L.A. JR.
Lowered serum lipid levels in the Eck fistula dog.
Am. J. Physiol. 133, 566 (1941)

WADDELL, W.R., HURLEY, N.
Reduction of serum lipids following portacaval transposition in diabetic dogs.
Metabolism 13, 562 (1964)

WHIPPLE, A.O.

The problem of portal hypertension in relation to hepatosplenopathies.

Ann. Surg. 122, 449 (1945)

WOLF, F.

Klinische und experimentelle Messungen der Leberdurchblutung mittels radioaktiver Substanzen. In: Anwendung densitometrischer, thermischer und radiologischer Methoden in der Klinik. Hrsg. v. K. KRAMER, H.W. KIRCHHOFF.

Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1969)

WOLFF, H.

Der portokavale Shunt in der Behandlung der portalen Hypertonie unter besonderer Berücksichtigung der Arterialisation des intrahepatischen Pfortaderkreislaufs.

Dtsch. Z. Verdau.-u. Stoffwechselkr. 36, 175 - 176 (1976)

YON, J.L., ANURAS, S., WU, K.

Granulomatous hepatitis, increased platelet aggregation and hypercholesterolemia.

Ann. Intern. Med. 84, 148 - 150 (1976)

ZITTEL, R.X.

Umbilico-(omphalo-) cavale Anastomose bei Pfortaderhypertonie.

Chirurg 41, 180 (1970)

ZÖCKLER, C.E.

Chirurgische Behandlung der chronischen portalen Hypertension. In: Die portale Hypertension, hrsg. v. C.E. ZÖCKLER u. TH. GHEORGHIU, Witzstrock, Baden-Baden, Brüssel, Köln 125 (1975)

ZUIDEMA, G.D., EBERT, P.A.

Mesenteric-caval anastomosis for portal decompression.

Johns Hopkins Med. J. 120, 201 - 209 (1967)

Herrn Professor Dr. P. Schweizer danke ich
für die Überlassung des Dissertationsthemas und
für seine Unterstützung und Beratung bei der
Durchführung der Untersuchungen.

Herrn Professor Dr. W. Heller gilt mein Dank
für die Ermöglichung der Arbeit in seiner
Abteilung.

Für die Mitarbeit bei den Konzentrationsbe-
stimmungen möchte ich mich besonders bei
Frl. Jobbagy, Frau Schwerdtfeger und Frl. Wöhr
bedanken.

LEBENSLAUF

Am 16.10.1953 wurde ich, Monika Greiner, als Tochter des Kaufmanns Georg Greiner und seiner Ehefrau Margrit, geb. Wehrhahn, in Laichingen, Alb-Donau-Kreis geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Laichingen von 1960 - 1964 wechselte ich ins Progymnasium Laichingen über.
Ab 1969 besuchte ich das Gymnasium Blaubeuren, wo ich 1972 das Abitur ablegte.

Zum Wintersemester 1972 nahm ich das Studium der Humanmedizin an der Universität Hohenheim auf.
Ab dem Wintersemester 1973 studierte ich an der Universität Tübingen, wo ich am 23.Oktober 1979 den dritten Teil der ärztlichen Prüfung bestand.